NOTICE SUR LES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. LE Dr A. GILBERT



PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1901

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

Externe des Hôpitaux (1878).
Interne provisoire des Hôpitaux (le premier) (1879).
Interne titulaire des Hôpitaux (le second) (1880).
2e prix (accessit) au concours des internes de 1re et 2e années (1883).
1er prix (médaille d'or) au concours des internes de 3e et 4e années (1885).
Lauréat (3 fois) de l'Assistance publique.
Médecin du bureau central des Hôpitaux (1888).
Médecin de l'hôpital Tenon (1893).
Médecin de l'hôpital Broussais (1894).

Docteur en médecine (1886).
Lauréat de la Faculté de médecine. (Médaille de bronze de thèse) (1886).
Agrégé de la Faculté, spécialisé en thérapeutique (1889).
Chef du laboratoire de thérapeutique à la Faculté depuis 1890.
Chargé de cours de clinique annexe par la Faculté depuis 1895.

Membre de la Société anatomique.
Membre de la Société clinique.
Membre de la Société médicale des Hôpitaux.
Membre honoraire de la Société de Biologie.
Membre de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie.
Membre de la Société de Thérapeutique de Paris.
Membre honoraire de la Société thérapeutique de Moscou.
Lauréat (prix Oulmont) de l'Académie de médecine.

Membre du Comité de rédaction des *Archives de Thérapeutique*.
Membre du Comité d'organisation des voyages d'études aux Eaux minérales.

Secrétaire général de la Section de Thérapeutique au Congrès international de 1900.
Secrétaire de la Commission du supplément du Codex (1894).
Secrétaire de la Commission de la prochaine édition du Codex depuis 1897.

Conférences de clinique et thérapeutique à l'hôpital Tenon (1893).
Conférences de clinique et thérapeutique à l'hôpital Broussais depuis 1894.
Conférences annuelles de thérapeutique à la Faculté (1889-1898).

Il ne saurait entrer dans notre intention de donner ici un aperçu des *Conférences annuelles* que nous avons faites à la Faculté pendant les semestres d'été de 1889 à 1898.

Tout au plus, pouvons-nous en indiquer le plan général et l'idée directrice.

Nous avons divisé la matière de notre enseignement en trois parties : 1° *les agents thérapeutiques* ; 2° *les médications* ; 3° *les traitements*, et, chaque année, nous avons fait de l'une ou l'autre de ces parties le sujet de nos Conférences.

Comme chacune d'elles forme un tout complet, embrassant la thérapeutique entière sous l'une de ses faces, les auditeurs d'une unique année possédaient ainsi des notions étendues et à la rigueur suffisantes.

Entre les trois années qu'occupait le cours entier, celle consacrée aux *agents thérapeutiques* était, on le conçoit, la plus chargée.

Nous divisions ceux-ci en trois catégories : 1° *psychiques* ; 2° *physiques* ; 3° *chimiques*. Ces derniers étaient disposés dans un ordre purement chimique. Après avoir étudié les médicaments que la thérapeutique emprunte à la chimie inorganique, nous envisagions ceux qu'elle doit à la chimie organique allant du simple au composé ; nous terminions par les *eaux minérales*, les *aliments* et les *régimes*.

Quand nous aurons ajouté que, chaque année, nous réservions quelques conférences à l'exposé des diverses règles que l'on a codifiées sous la rubrique d'*art de formuler*, nous aurons donné une idée de la façon selon laquelle nous avons compris et rempli nos fonctions d'agrégé de thérapeutique.

Nous nous sommes toujours proposé, avant tout, d'ailleurs, de faire un enseignement élémentaire et pratique, sobre en théories, riche en faits et en formules choisies, complété par la présentation des instruments et des médicaments, ainsi que par la réalisation des expériences les plus typiques et les plus saisissantes.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

MÉDECINE HUMAINE, EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE ET APPLIQUÉE

PREMIÈRE PARTIE

MÉDECINE HUMAINE, EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

MALADIES MICROBIENNES

TUBERCULOSE

Tuberculose des oiseaux.

(Nos 38, 39, 51, 53, 54, 58, 60, 89, 97, 115, 117, 150, 151, 173, 96, 116, 120.)

Lorsqu'en 1890, nous publiâmes, avec nos amis Cadiot et Roger, notre première note sur la *tuberculose aviaire*, cette question avait déjà attiré l'attention de quelques expérimentateurs. Elle offrait, en effet, un très gros intérêt à la fois théorique et pratique, puisqu'elle posait le *difficile problème de l'unicité ou de la dualité de la tuberculose des oiseaux et des mammifères*.

Dès la découverte du bacille des gallinacés cependant, ses caractères morphologiques et de culture, ses réactions colorantes, son inoculabilité au lapin, et certains faits de transmission de la tuberculose humaine aux gallinacés (observations et expériences de Koch, de MM. Nocard, Mollereau, etc.) avaient fait admettre l'*identité des deux tuberculoses*.

Mais un revirement d'opinion devait bientôt se produire : Straus, MM. Wurtz et Gamaleia, Riffi, Gotti, Rivolta, Maffucci, faisaient ressortir les différences que présentent le bacille des mammifères et le bacille des gallinacés surtout au point de vue de leur action pathogène, et concluaient qu'il s'agit d'*espèces différentes*.

Nos propres recherches, continuées pendant plus de huit années, ont démontré qu'il fallait revenir à la doctrine de l'*unicité* des tuberculoses. Les transformations que

nous avons fait subir au bacille des gallinacés et au bacille humain dans leur mode d'activité pathogène, la découverte d'un procédé permettant de rendre à peu près à coup sûr les gallinacés tuberculeux à l'aide du bacille des mammifères, enfin nos observations et nos expériences sur la tuberculose des psittacés prouvent la justesse de nos premières conclusions, à savoir que les deux micro-organismes ne sont que des variétés très voisines, capables, dans certaines circonstances, de se transformer l'une dans l'autre.

Cette transformation a été, en outre, récemment réalisée par M. Nocard, grâce au procédé de culture en sac de collodion inséré dans la cavité péritonéale des animaux.

Dans le long débat que nous avons soutenu, peu nombreux étaient les auteurs qui partageaient notre manière de voir. A notre appui cependant venaient, d'une part, l'opinion du professeur Grancher et, d'autre part, celle de M. Arloing, qui suscita les recherches de MM. Courmont et Dor dont les conclusions confirmèrent les nôtres.

Nous étudierons d'abord la tuberculose des gallinacés, puis celle des psittacés; nous résumerons enfin les arguments que chacune de nos séries d'expériences a fournis à la doctrine de l'unicité des tuberculoses aviaire et des mammifères.

Tuberculose des gallinacés. — Les gallinacés sont assez fréquemment atteints de tuberculose.

Les enquêtes auxquelles nous nous sommes livrés nous ont montré que, si l'origine de la maladie reste souvent obscure, il est des cas où elle est manifestement introduite dans les volières et basses-cours par des poules tuberculeuses récemment achetées. Dans deux cas, nous avons été amenés à penser que les oiseaux avaient été contaminés par des crachats de phtisiques, comme dans les relations de Bollinger, de M. Nocard, etc. Dans aucun fait nous n'avons pu incriminer le lait d'animaux tuberculeux ou leur viande comme dans les relations de MM. Guerrin et Baivy.

Les épizooties sont plus ou moins graves. Elles frappent isolément ou en même temps les poules, les faisans, les dindons. Elles peuvent s'éterniser dans une même basse-cour et finir par la dépeupler entièrement.

Elles démontrent la contagiosité de la tuberculose de gallinacé à gallinacé; celle-ci s'exerce par l'intermédiaire des déjections intestinales qui, ainsi que nous avons pu le reconnaître, renferment, dans certains cas, un très grand nombre de bacilles.

Les symptômes de la tuberculose chez les gallinacés sont extrêmement vagues. L'amaigrissement progressif, la diminution des masses musculaires, que l'on sent très nettement par la palpation du bréchet, la pâleur des muqueuses et de la crête, les signes d'entérite, l'aspect cachectique; enfin, dans quelques cas, à la fin de la vie, des phénomènes paralytiques, tels sont les indices qui permettent de soupçonner la tuberculose. Le diagnostic est parfois rendu plus sûr par l'apparition de manifestations extérieures : altérations tuberculeuses du tissu conjonctif sous-cutané, des os ou des jointures, véritables tumeurs blanches au niveau des ailes et des pattes.

Les organes le plus fréquemment atteints sont la rate et le foie. Chez la poule et le faisan ils présentent à peu près constamment des tubercules en évolution. L'intestin est intéressé dans la moitié des cas environ ; on y trouve soit de petits tubercules, soit des ulcérations plus ou moins profondes. Ces lésions, qui représentent le point d'entrée de l'infection, servent en même temps à la dissémination de la maladie, puisqu'elles mêlent aux déjections une grande quantité de bacilles.

Nous avons observé à plusieurs reprises une tuberculose péritonéale plus ou moins intense avec ou sans ascite.

Les poumons et les reins, dans tous nos cas de tuberculose spontanée, étaient intacts.

Pour déterminer la nature de la tuberculose des gallinacés et ses rapports avec la tuberculose des mammifères, nous avons étudié méthodiquement les résultats de l'inoculation simultanée aux oiseaux et aux mammifères, d'une part du virus des gallinacés et, d'autre part, du virus des mammifères.

Inoculations faites avec la tuberculose des gallinacés. — La matière tuberculeuse nous a été fournie par des poules, des faisans, une pintade. Les inoculations ont été faites soit dans le péritoine, soit dans les veines, soit dans la peau.

Chez *les poules*, le résultat est à peu près toujours positif. Les inoculations en série ont été également positives, sauf dans un cas.

Les lapins, contrairement à l'opinion de Rivolta et de Maffucci, sont très sensibles à la tuberculose des gallinacés, plus sensibles même qu'à la tuberculose humaine. Le virus des gallinacés détermine chez eux la production de *granulations viscérales, si on ne l'injecte pas en trop grande quantité* ; sans cela, c'est-à-dire dans le cas d'inoculation *massive*, si celle-ci est pratiquée dans les veines, l'animal succombe avec des lésions du *type Yersin*. Ce fait n'est d'ailleurs nullement spécial aux gallinacés, ainsi que M. Yersin l'a vu lui-même. Dans un cas, nous avons observé la production de véritables *tumeurs blanches*, riches en bacilles. Chez cet animal l'injection d'une forte dose de tuberculine de Koch (1re tuberculine) provoqua une réaction intense et la mort rapide de l'animal.

Chez le *cobaye* la tuberculose des gallinacés ne produit souvent *aucune lésion*. Parfois cependant, on constate l'existence d'un *abcès caséeux* au point d'inoculation ; quelquefois même des *tubercules viscéraux* présentant une *évolution fibreuse* ; enfin, mais rarement, elle est susceptible de déterminer une *tuberculose généralisée mortelle*.

Dans un tel cas il nous a été possible d'obtenir plusieurs passages sur les cobayes et d'observer alors d'importantes modifications dans les propriétés pathogènes du micro-organisme ; *sa virulence pour la poule avait disparu, elle était très amoindrie pour le lapin, par contre le virus des gallinacés était devenu pathogène pour le chien.*

Nous avons injecté du virus humain à plusieurs cobayes qui avaient résisté à l'inoculation antérieure du virus des gallinacés ; la tuberculose évolua chez eux d'une façon régulière. *L'inoculation préalable de tuberculose aviaire ne modifie donc en aucune façon la réceptivité de ces animaux par la tuberculose humaine.*

Inoculations faites avec la tuberculose des mammifères. — Nos recherches ont porté d'abord sur 86 *poules* auxquelles nous avons injecté soit de la matière tuberculeuse humaine (tuberculose générale ou tuberculose locale), soit de la matière tuberculeuse provenant de l'homme, mais ayant passé par le cobaye, soit enfin de la matière tuberculeuse provenant de différents mammifères : bœuf, chien, chat, cheval. Sept fois les résultats furent positifs, et nous avons obtenu deux fois un deuxième passage. L'immunité des poules vis-à-vis de la tuberculose de l'homme et des mammifères n'est donc pas absolue; l'*inoculation réussit dans* 10 *pour* 100 *des cas environ.*

Il en est de même chez *les dindons* : sur 40 animaux auxquels nous avons fait des injections répétées de culture tuberculeuse, vivante ou stérilisée, d'origine humaine ou canine, 3 sont morts, chez lesquels nous avons constaté de nombreuses granulations hépatiques et spléniques, riches en bacilles. D'autres sont morts avec des lésions cirrhotiques plus ou moins accentuées du foie. Ces dernières expériences, faites dans le but d'augmenter la résistance naturelle des dindons à la tuberculose humaine, ont montré, au contraire, que *cette résistance diminue sous l'influence d'inoculations répétées.*

Nous sommes arrivés à triompher complètement de cette résistance et à transmettre à peu près à coup sûr la tuberculose des mammifères aux gallinacés par un procédé très simple : l'injection, tous les dix jours, dans la cavité abdominale, de 10 à 15 centimètres cubes de sérum de cheval chauffé à 40 degrés environ; des inoculations répétées de tuberculose et une nourriture restreinte sont des conditions adjuvantes de la réussite.

Tuberculose des psittacés. — Fröhner et son assistant Eberlein ont montré que la tuberculose est fréquente chez les perroquets. L'étude que nous avons faite de 27 cas de ce genre nous a permis de bien mettre en évidence l'aspect tout spécial que revêt ici l'affection, et d'en préciser l'origine. Elle nous a fourni, en outre, de précieux arguments contre la prétendue spécificité du bacille *aviaire.*

La tuberculose des psittacés est surtout une tuberculose locale, mais profonde et rebelle aux traitements les plus énergiques et amenant à la longue la cachexie et la mort des animaux, qui se trouve d'ailleurs parfois hâtée par le siège même des lésions.

Ce sont souvent des lésions cutanées ou muqueuses occupant de préférence la tête (joues, commissures du bec, région périorbitaire, langue), affectant volontiers l'aspect de certaines formes de *lupus verruqueux*; ce sont des végétations se couvrant de croûtes épaisses, parfois des productions cornées de 1, 2 et jusqu'à 5 centimètres de longueur reposant sur un tissu granuleux ou fongueux; on trouve quelquefois aussi des lésions ulcéreuses.

Dans quelques cas, on cônstate des lésions du tissu sous-cutané sous forme de tumeurs atteignant le volume d'un pois, d'une noisette, d'abord dures puis se ramollissant et formant un magma caséeux.

Chez quelques animaux, les pattes sont déformées et tordues comme dans la goutte des oiseaux, et ces lésions entraînent alors de l'atrophie musculaire et une parésie plus ou moins accentuée.

Les lésions de la muqueuse buccale sont analogues à celles de la peau; on trouve des plaques

dures, blanchâtres, peu saillantes, des cornes coniques du volume d'un pois ou d'un haricot, quelquefois ulcérées, gênant dans tous les cas considérablement la déglutition.

La tuberculose viscérale est rare; on constate cependant dans quelques cas des signes de gastro-entérite, ou d'autres fois des localisations pulmonaires se traduisant par des accès de toux.

L'évolution est lente; l'affection est longtemps bien tolérée quand ses localisations mêmes n'entraînent pas de troubles (bec, langue, etc.).

L'autopsie d'un certain nombre de perroquets tuberculeux nous a montré que la généralisation du processus est relativement rare. Trois fois cependant nous avons trouvé de petites granulations miliaires disséminées dans le foie, la rate, le poumon, et des ilots tuberculeux dans les os, les articulations et les muscles.

Il était important, au double point de vue théorique et pratique, de reconnaître l'origine de la tuberculose des psittacés. Or, des enquêtes que nous avons faites, il résulte que très souvent les propriétaires des animaux sont atteints de tuberculose : nous en avons acquis la preuve dans quelques cas par l'examen bactériologique des crachats.

L'expérimentation nous a montré d'ailleurs, d'autre part, que les psittacés étaient, contrairement aux gallinacés, *très sensibles à la tuberculose des mammifères*. Les inoculations donnent des résultats constants; dans quelques cas il faut, il est vrai, les répéter plusieurs fois. Les lésions produites sont semblables à celles qu'on observe dans les cas spontanés.

Nous nous sommes aussi demandé ce que devient la virulence du bacille tuberculeux dans l'organisme du perroquet infecté. Nous avons, pour élucider cette question, inoculé des cobayes, des lapins et des poules avec de la matière tuberculeuse prise au niveau des lésions du perroquet, suscitées par une inoculation antérieure de tuberculose des mammifères. Les cobayes sont morts rapidement avec des lésions intenses et généralisées. Les lapins, au contraire, ont eu une survie très longue; la plupart ont dû être sacrifiés; ils n'ont présenté que quelques granulations discrètes sur le péritoine et dans le foie. Chez les poules enfin les résultats ont été complètement négatifs.

La tuberculose des psittacés diffère donc de celle des gallinacés par l'aspect même des lésions, leurs localisations (rareté relative des lésions viscérales et, parmi celles-ci, fréquence de la tuberculose pulmonaire); enfin par les résultats des inoculations au cobaye, au lapin et à la poule, ce qui se comprend facilement, étant donnée l'origine même de cette tuberculose. Il faut remarquer que le bacille semble avoir acquis, vis-à-vis du cobaye, un accroissement très notable de sa virulence par le passage chez les psittacés.

Unicité de la tuberculose aviaire et de celle des mammifères. — De tous les faits réunis dans l'étude précédente, il résulte qu'incontestablement *entre la tuberculose aviaire et la tuberculose des mammifères il existe un certain nombre de différences*, que nous

ayons été des premiers à mettre en relief. Outre des dissemblances de forme et de culture, — peu importantes d'ailleurs, en regard des ressemblances que présentent les deux micro-organismes, — il existe des différences notables d'activité pathogène que nos expériences ont fait nettement ressortir. Mais ces mêmes expériences ont réduit à leur juste valeur ces différences en montrant qu'elles sont loin de suffire à élever entre les deux tuberculoses une barrière infranchissable.

Le virus des gallinacés est peu actif pour le cobaye, qui est si sensible à la tuberculose humaine, c'est vrai; néanmoins l'inoculation de la tuberculose des gallinacés détermine parfois chez le cobaye une tuberculose généralisée mortelle.

Les gallinacés sont peu sensibles à la tuberculose humaine, c'est vrai; mais dans quelques cas les inoculations sont néanmoins positives.

Déjà, ces exceptions à la règle que les dualistes ont voulu établir paraissent trop nombreuses et trop nettes pour que l'on puisse facilement admettre la conclusion par eux formulée, que les micro-organismes humain et aviaire constituent des « espèces différentes ».

Mais tous leurs arguments tombent, nous semble-t-il, et d'une façon définitive, devant ces deux résultats capitaux de nos recherches :

1° *La possibilité de reproduire à coup sûr la tuberculose chez les gallinacés avec le bacille des mammifères*, grâce à l'injection préalable de sérum de cheval;

2° *La possibilité de transformer les propriétés pathogènes du virus des gallinacés et du virus humain* par le passage de celui-là chez les mammifères, de celui-ci chez les gallinacés.

On a voulu arguer de la différence d'aspect et de quelques différences histologiques entre les lésions des gallinacés et les lésions humaines. Mais la tuberculose de la poule et celle du faisan diffèrent encore plus entre elles; va-t-on conclure de ce fait à la dualité de la tuberculose de ces gallinacés?

Nous le répétons, la doctrine de l'unicité des tuberculoses s'impose aujourd'hui d'une façon absolue; les différences qui séparent les deux virus, dues peut-être uniquement à l'influence du milieu dans lequel ils ont vécu, sont tout au plus suffisantes pour les faire regarder comme *deux variétés d'une même espèce*, transformables l'une dans l'autre. Les dénominations mêmes de tuberculose aviaire et de tuberculose des mammifères ne sont point rigoureusement exactes, puisque la tuberculose dite des mammifères est également celle des psittacés, et puisque la tuberculose dite aviaire est plus virulente que l'autre pour certains mammifères tels que le lapin.

Tuberculose chez quelques mammifères. (Nos 76, 52, 89, 175, 77.)

Parmi les nombreux cas de tuberculose que nous avons observés chez différents mammifères, quelques-uns ont plus particulièrement retenu notre attention. Ainsi

nous avons plus spécialement étudié la tuberculose du chien, de la chèvre et nous avons montré quelques particularités curieuses de la tuberculose du cheval.

Tuberculose du chien. — Le chien présente vis-à-vis de la tuberculose une résistance assez considérable; il n'est cependant nullement à l'abri de cette infection (tuberculose spontanée et tuberculose par inoculation expérimentale). Elle revêt chez lui, suivant les organes atteints, trois formes différentes : thoracique, abdominale, thoraco-abdominale. Dans la première s'observent quelquefois des lésions pleurales intenses avec épanchement plus ou moins considérable. L'infection semble pouvoir se produire, soit par la voie respiratoire, soit par la voie digestive. Nous avons observé dans un cas des bacilles beaucoup plus longs et plus minces que ceux de la tuberculose ordinaire (jusqu'à 7 μ de longueur), beaucoup étaient flexueux ou recourbés. La tuberculose canine, inoculée à différents mammifères ou aux oiseaux, se comporte comme la tuberculose humaine.

Le chien réfractaire à la tuberculose des gallinacés peut cependant être infecté par ce virus, quand on l'a fait passer par le cobaye.

Tuberculose de la chèvre. — La chèvre n'est pas plus réfractaire que le chien à la tuberculose. Si, chez elle, la tuberculose spontanée est rare, c'est que les conditions de la contamination sont ellesmêmes peu fréquemment réalisées. Néanmoins il existe déjà des faits très nets de tuberculose caprine.

Quelques auteurs continuant à soutenir que les caprins sont réfractaires à la tuberculose, nous avons pratiqué en 1892, avec Cadiot et Roger, l'inoculation de matière tuberculeuse provenant du chien ou du cheval à trois chèvres. Elles succombèrent toutes trois avec des lésions de tuberculose généralisée très intenses (organes thoraciques et abdominaux; dans un cas, tubercule du myocarde).

Ce résultat démontrait donc que la réceptivité de la chèvre à la tuberculose est assez considérable.

Tuberculose du cheval. — Nous avons eu l'occasion d'étudier chez le cheval un cas singulier de tuberculose. Celle-ci affectait essentiellement les muscles et la peau; on trouvait quelques rares granulations sur le foie, la rate, le péritoine; quelques groupes ganglionnaires étaient également atteints.

Les muscles altérés présentaient une couleur grisâtre, et ils étaient d'une consistance ferme; ils étaient parcourus par des bandes blanches, nacrées, parallèles à la direction des fibres musculaires, anastomosées entre elles, épaissies par places pour former de petits nodules brillants. L'examen microscopique montrait que les bandes blanches étaient formées par du tissu conjonctif scléreux; en quelques points seulement on trouvait de petites cellules rondes. Çà et là, au milieu des bandes fibreuses, apparaissaient des granulations tuberculeuses, quelques-unes typiques, pauvres en bacilles. Il s'agissait donc d'un exemple magnifique et sans doute unique de *cirrhose musculaire tuberculeuse*.

Histogenèse des tubercules. (Nos 27, 61, 155.)

Nous avons étudié dans le foie l'histogenèse des tubercules, d'une part après injection dans les veines mésaraïques du lapin de cultures aviaires, d'autre part après inoculation dans la veine de l'oreille du même animal de cultures humaines.

D'après nos recherches, les éléments fixes du foie, du moins les cellules hépatiques, ne joueraient aucun rôle dans le développement des tubercules; le rôle essentiel serait dévolu aux leucocytes (incriminés exclusivement par Koch et M. Yersin), accessoirement aux cellules endothéliales des capillaires.

Sous l'influence des bacilles, les leucocytes se transforment en cellules épithélioïdes et en cellules géantes. On trouve tous les intermédiaires entre la cellule épithélioïde la plus simple, pourvue d'un

seul noyau, dérivant d'un seul leucocyte, et les cellules géantes, pourvues de noyaux multiples, centraux ou le plus souvent périphériques, résultant de la coalescence et de la fusion d'un nombre plus ou moins grand d'éléments migrateurs.

Au niveau des tubercules naissants, les capillaires se distendent et les travées parenchymateuses sont refoulées. Les cellules hépatiques se comportent de diverses façons. Dans certains cas, elles s'allongent, leur noyau devenant ovalaire ou non; leur protoplasma s'atrophie, ainsi que leur noyau, qui prend de plus en plus faiblement les substances colorantes. Dans d'autres cas, le protoplasma des cellules hépatiques disparaît seul; les noyaux conservent leur forme, leurs dimensions et leurs réactions colorantes normales. Au milieu des tubercules, on discerne pendant quelque temps ces noyaux, qui se distinguent des autres noyaux appartenant aux leucocytes par leur diamètre plus considérable et par leur teinte plus claire. Il est impossible de dire ce qu'ils deviennent ultérieurement, et s'ils disparaissent par atrophie, ou bien si, parmi les noyaux en karyokinèse dans les tubercules, il en est qui en émanent.

Les cellules hépatiques en karyokinèse peuvent être très nombreuses dans les foies tuberculeux expérimentaux, montrant toutes les figures de la division indirecte des noyaux; mais les éléments en voie de multiplication sont disséminés dans toute l'étendue de l'organe et ne sont pas plus nombreux dans les tubercules que dans leurs intervalles; d'ailleurs, ils ne contiennent pas de bacilles.

Les cellules hépatiques ne prennent donc pas une part initiale à la constitution des tubercules. Ceux-ci sont, sans contestation, fournis par les leucocytes. Enserrées entre les capillaires où se sont développées les cellules épithélioïdes et géantes, les travées hépatiques disparaissent en grande partie par atrophie, un certain nombre de noyaux cellulaires toutefois persistent longtemps et se perdent au milieu des éléments de néoformation sans que l'on puisse reconnaître leur destinée ultérieure.

Le rôle incontestablement passif des cellules hépatiques dans la tuberculose du foie provoquée par l'inoculation *intra-vasculaire* de bacilles spécifiques, se conçoit aisément si l'on considère que, contre les germes répandus dans le sang, une double protection est fournie aux éléments nobles du foie par les leucocytes et les cellules endothéliales des capillaires.

Si l'endothélium ne demeure pas indifférent à la constitution des lésions, il est certain que les bacilles se trouvent essentiellement aux prises avec les leucocytes. De ce conflit naissent les éléments des tubercules qui englobent les bacilles, d'une part, et, d'autre part, étouffent les cellules protégées contre les bacilles, c'est-à-dire les cellules hépatiques.

Il ne conviendrait pas toutefois de généraliser ces conclusions à tous les organes et à tous les modes de tuberculisation expérimentale; tout au plus est-il permis de les appliquer aux divers organes et tissus infectés par la voie vasculaire, et il est aisé de concevoir qu'un procédé d'inoculation qui apporterait les bacilles au contact immédiat des éléments fixes et nobles d'un organe pourrait permettre plus aisément à ceux-ci de participer à la formation des tubercules.

Fréquence de la tuberculose humaine dans les grandes paralysies infantiles. (N° 131.)

Il résulte de recherches poursuivies avec notre interne Garnier que la tuberculose est la cause de mort la plus fréquente chez les individus qui sont atteints d'atrophies étendues consécutives à la paralysie infantile. En effet, sur 6 cas de paralysie infantile ayant donné lieu à des atrophies considérables, nous avons relevé 4 fois la tuberculose; au contraire, sur 10 autres cas où les atrophies étaient limitées, la tuberculose n'existait qu'une fois seulement.

Chez le malade qui servit de point de départ à nos recherches, il y avait une atrophie des deux membres inférieurs qui étaient très grêles, raccourcis dans tous leurs segments et à peu près complètement impotents; aux membres supérieurs il y avait de l'atrophie des muscles des mains et du deltoïde du bras gauche avec luxation en arrière de la tête humérale. Ce sujet d'ailleurs ne paraissait pas misérable et n'avait jamais fait de séjour à l'hôpital avant de venir demander nos soins. L'influence du milieu nosocomial est donc à écarter ici, et il en est de même dans les autres observations que nous avons réunies pour établir les petites statistiques relatées ci-dessus.

Aussi avons-nous invoqué, pour expliquer la fréquence insolite de la tuberculose dans ces cas, une hypothèse analogue à celle qu'a émise M. Marie à propos des amputés : l'atrophie d'une grande étendue des membres, la disparition d'une grande quantité de masses musculaires diminuant la résistance de l'organisme vis-à-vis du bacille tuberculeux. Cette hypothèse a reçu une sorte de confirmation par la découverte des bons effets que donne le sérum musculaire dans le traitement de la tuberculose; il semble qu'il y ait une sorte d'antagonisme entre le bacille de Koch et les muscles, et que là où les muscles n'existent pas en quantité suffisante, celui-ci trouve un terrain propice à son développement.

FIÈVRE TYPHOÏDE

Bronchotyphoïde. (*Thèse de Billout*[1].)

La *bronchite* est constante dans la fièvre typhoïde. D'habitude elle apparaît vers le quatrième ou cinquième jour et ne disparaît qu'à la convalescence. Elle est presque toujours légère et bénigne, utile au diagnostic et ne réclamant aucune prescription thérapeutique particulière.

Par exception, au début de la dothiénentérie, peut se produire une bronchite violente qui en déforme le tableau classique : c'est pour cet ordre de faits que nous avons proposé l'étiquette de *bronchotyphoïde*. S'agit-il, dans ces cas, d'une détermination Eberthienne précoce sur les bronches ou d'une infection secondaire précoce surajoutée? On ne peut faire à cet égard que des hypothèses. Mais le type clinique, pour exceptionnel qu'il soit, est réel et ne peut être contesté.

Notre élève Billout en a relaté une belle observation dans sa thèse. D'après M. Marfan, la bronchotyphoïde correspondrait à la *fièvre typhoïde à début grippal* de Guéneau de Mussy.

Infections biliaires dans la fièvre typhoïde. (Nos 57, 70, 71, 87, 127, 157, 172 et *Thèse de Dauriac*[2].)

Les lésions des voies biliaires, l'*angiocholite*, et surtout la *cholécystite catarrhale*, *suppurative* ou *lithogène*, ne sont pas rares dans la dothiénentérie, et notre élève Dauriac leur a consacré sa thèse.

Avec notre ami regretté Girode, nous avons montré pour la première fois que

1. Billout. *De la bronchite dans la fièvre typhoïde*. Thèse Doct., Paris, 1890.
2. Dauriac. *Les infections biliaires dans la fièvre typhoïde*. Thèse Doct., Paris, 1897.

le bacille d'Eberth pouvait être l'agent de ces lésions, et nos conclusions ont été vérifiées bientôt par M. Dupré, par Chiari et par d'autres observateurs.

Les voies biliaires sont-elles infectées par la *voie ascendante*? Cela est probable. Cependant il ne serait pas impossible que pénétrant dans les vaisseaux au niveau des ulcérations intestinales et apporté au foie par la veine porte, le bacille d'Eberth soit éliminé par les voies biliaires dans lesquelles, ainsi, il migrerait par *voie descendante*.

Le plus souvent, le bacille d'Eberth est en cultures pures; mais le colibacille peut s'y associer, comme nous l'avons montré. C'est que les typhiques, comme tous les malades, mais à un plus haut degré que beaucoup d'entre eux, sont dans un état de *minoris resistentiæ* qui favorise l'infection de divers conduits glandulaires, aseptiques normalement, mais qui s'ouvrent dans des cavités septiques.

Nous avons relaté l'observation instructive à cet égard d'une malade, qui, à la fin d'une dothiénentérie fut atteinte et d'une cholécystite et d'une parotidite double. Cette dernière était due au staphylocoque; la première relevait d'un agent qui ne fut pas déterminé, car la malade guérit sans recourir à une intervention chirurgicale. Le bacille d'Eberth possède, lorsqu'il occupe les voies biliaires et en particulier la vésicule, la propriété qui lui a été reconnue ailleurs et notamment dans les os, de pouvoir y séjourner longtemps, si bien que, soit dans le centre de calculs biliaires, soit dans le contenu purulent ou non de la vésicule, soit dans les parois mêmes de la vésicule enflammée, on peut le retrouver, comme nous l'avons fait, ainsi que d'autres bactériologistes, de multiples mois après la fièvre typhoïde.

Après avoir tenté de jeter quelque clarté sur la bactériologie des lésions biliaires dont peut se compliquer la fièvre typhoïde, nous nous sommes attaché à reproduire ces lésions expérimentalement par l'injection de cultures du bacille d'Eberth dans le canal cholédoque ou la vésicule. Nous avons ainsi pu réaliser, pour la première fois, l'*angiocholite*, la *cholécystite* et la *lithiase biliaire typhiques expérimentales*, comme nous le montrerons plus loin.

Fièvre typhoïde expérimentale. (N° 49.)

Chez des cobayes qui avaient reçu sous la peau quelques gouttes d'une culture de bacille d'Eberth provenant de la rate d'un typhique, nous avons, avec Girode, amené le développement d'une infection mortelle en quelques semaines, et, à l'autopsie des animaux, nous avons relevé l'existence d'une entérite, avec saillie et ulcération des plaques de Peyer, ainsi qu'une tuméfaction notable des ganglions mésentériques de la rate et du foie. Histologiquement, au niveau des plaques ulcérées, on pouvait constater la destruction de la muqueuse intestinale, une infiltration leucocytique modérée des tissus sous-jacents et surtout des dilatations et oblitérations vasculaires. Des amas de bacilles d'Eberth infiltraient les tissus au fond des ulcérations, et le même microbe existait dans le contenu intestinal, dans les ganglions mésentériques et dans la rate.

Nous avons relaté ces faits parce que, si déjà, avant nous, de multiples travaux avaient été consacrés à la dothiénentérie expérimentale, si Fraenkel dans un cas, Chantemesse et Widal, dans un autre, avaient déjà signalé la présence d'ulcérations intestinales, dans l'immense majorité des expé-

riences, on n'avait amené que la réalisation d'infections s'éloignant très notablement de la fièvre typhoïde et par leurs caractères cliniques et par leurs lésions anatomo-pathologiques.

Nous ferons remarquer encore, en terminant, que dans nos faits, les inoculations avaient été faites sous la peau, ce qui confirme la pluralité possible des voies et des modes de pénétration du bacille d'Eberth dans l'économie. Sans vouloir forcer les analogies, nous dirions volontiers qu'il faudra savoir, à l'occasion, garder le tégument externe d'une contamination possible par le bacille typhique.

Pouvoir pyogène du bacille d'Eberth. (N° 50 et *Thèse de Pein*[1].)

A l'époque où nous publiâmes une note sur le *pouvoir pyogène du bacille d'Eberth* et où nous inspirâmes sur le même sujet la thèse de Pein, nombreux étaient les observateurs qui admettaient cette opinion de E. Fraenkel, que *toutes les suppurations de la dothiénentérie sont dues à une infection secondaire.*

Nous contribuâmes, pour notre part, à établir la réalité du pouvoir pyogène du bacille typhique en relatant des observations dans lesquelles le pus contenait ce bacille en culture pure et en reproduisant expérimentalement du pus par l'inoculation du même microbe.

Nous rapportâmes l'observation d'un cobaye, qui, inoculé sous la peau avec du bacille d'Eberth, succomba au bout de 24 heures à une péritonite purulente, sans abcès au point inoculé. Le pus renfermait le bacille d'Eberth en cultures pures.

Dans les faits relatés avant celui-ci, la suppuration ne s'était expérimentalement produite qu'au point inoculé. Pour amener des suppurations à distance, il avait fallu recourir au traumatisme, fracturer des os, luxer des jointures; notre observation prouvait que l'emploi de ces artifices n'était pas indispensable.

COLIBACILLOSE ET PARACOLIBACILLOSES

Rôle pathogène du colibacille et des paracolibacilles. (N°s 26, 31, 55, 98, 102, 112.)

Nous exposerons ailleurs le résultat de nos recherches sur les poisons colibacillaires, sur les paracolibacilles, sur le nombre des microbes du tube digestif, sur le rôle insuffisamment bactéricide du suc gastrique, sur l'asepsie intestinale par le lait, la purgation et le benzonaphtol.

Ici, nous dirons seulement quelques mots du rôle pathogène du colibacille.

Ce rôle a été établi le jour où, avec Girode, nous avons montré que le syndrome du *choléra nostras* pouvait relever de l'action du colibacille; les preuves que nous apportions, à la vérité, étaient convaincantes : non seulement le colibacille, franchissant la paroi intestinale, s'était répandu pendant la vie dans l'organisme entier, si bien qu'il existait dans des foyers broncho-pneumoniques et dans le liquide d'une pleurésie, mais encore il s'y montrait doué d'une virulence telle qu'ingéré par le cobaye il suscitait le développement d'un *choléra expérimental*, alors que, dans les mêmes conditions de culture et de doses, le bacille normal ne déterminait aucun phénomène.

1. Pein. *Sur l'action pyogène du bacille typhique.* Thèse Doct., Paris, 1891.

Lorsqu'il fut établi que la *bactérie infectante* habituelle des voies urinaires n'était autre que le colibacille, l'empire pathologique de ce microbe s'élargit tout à coup et désormais il devint possible d'ajouter aux maladies microbiennes, dans les traités classiques, un chapitre nouveau pour lequel nous avons proposé l'étiquette de *colibacillose*.

Nous n'avons pas seulement accusé le colibacille de pouvoir être l'agent d'entérites cholériformes, nous l'avons encore incriminé d'être « le grand envahisseur des voies biliaires » et de pouvoir susciter l'*angiocholite*, la *cholécystite*, la *lithiase biliaire*, la *cirrhose biliaire*. Nous l'avons rencontré dans la *métrite*, la *salpingite*, la *cystite primitive*. Nous lui avons attribué les *paralysies intestinales* et les *paralysies urinaires*.

D'ailleurs, expérimentalement, nous avons obtenu avec ce microbe non seulement l'*entérite cholériforme*, mais encore l'*angiocholite*, la *cholécystite*, compliquées de *colibacillémie* et quelquefois d'*endocardite*, la *lithiase biliaire*, la *myélite* accompagnée de *paralysies*.

Les germes que nous avons dénommés *paracolibacilles*, inoffensifs souvent, comme le colibacille lui-même, sont capables, à son exemple, de devenir nocifs, si bien que l'on pourrait également décrire des *paracolibacilloses*.

Le *microbe d'endocardite* que nous avons isolé avec Lion pourrait être cité en exemple. Nous y reviendrons ci-après avec quelques détails et nous décrirons ses effets expérimentaux : *endocardite*, *artérite*, et surtout *méningite* ou *paralysies tardives*. Nous pourrions citer aussi le *bacille de la psittacose*, auquel nous consacrerons également ci-après un chapitre spécial.

Paracolibacille trouvé dans un cas d'endocardite infectieuse
(N°s 26, 30, 31, 57; 62, 98, 102 et *Thèse de Lion*[1].)

Ce microbe a été trouvé par notre ami Lion et nous, à l'état de pureté, dans les végétations du cœur droit, chez une femme morte d'endocardite infectieuse.

Nous avons pu le cultiver sur tous les milieux employés ordinairement en bactériologie. Dans le bouillon, il donne naissance à un trouble, puis à un dépôt assez abondant; sur la gélatine, qu'il ne liquéfie pas, il forme un voile mince, bleuâtre par transparence; sur la gélose, il se développe en une couche jaunâtre un peu épaisse; sur la pomme de terre, il forme une culture saillante, jaunâtre au début, plus tard jaune foncée et brunâtre.

Morphologiquement, il se présente comme un bacille immobile. Il est très court et peut être facilement pris pour un microcoque dans les cultures toutes récentes; il affecte des dimensions et des longueurs variables (bâtonnets, filaments indivis, filaments segmentés) dans les cultures plus âgées; il disparaît presque complètement et est remplacé par une infinité de granulations dans les cultures très anciennes. Il prend facilement les matières colorantes, mais se décolore par les méthodes de Gram, de Weigert, de Lœffler, d'Ehrlich.

1. Lion. *Essai sur la nature des endocardites infectieuses*. Thèse Doct., Paris, 1890.

Une étude expérimentale prolongée nous a permis de déterminer l'action pathogène de ce microbe. Inoculé dans la veine de l'oreille du lapin, il donne naissance, suivant son degré de virulence variable avec l'âge des cultures, à trois formes principales de maladie : une *forme aiguë* ou *méningitique*, qui a pour substratum anatomique des lésions des méninges bulbaires et spinales ; une *forme subaiguë* ou *paralytique* à laquelle ne correspond aucune lésion appréciable de la moelle ni de ses enveloppes ; une *forme bénigne*, qui permet de réinoculer à plusieurs reprises le même animal et qui crée les conditions les plus favorables au développement de l'endocardite et de l'aortite.

Stérilisées à la température de 120 degrés, les cultures fournissent un liquide doué de propriétés toxiques et vaccinales remarquables. Il suffit parfois d'injecter dans la veine de l'oreille d'un lapin 2^{cc},2 de ce liquide pour déterminer l'apparition de convulsions généralisées ; pousse-t-on l'injection jusqu'à la dose de 3 à 5 centimètres cubes par kilogramme, on voit la mort arriver en quelques secondes. Si l'on arrête l'injection au moment même où les convulsions apparaissent, l'animal, après quelques jours de tristesse et d'inappétence, se rétablit complètement. On peut ainsi estimer la dose toxique du liquide et répéter plusieurs fois les injections en évitant de produire des accidents mortels. En opérant ainsi, on arrive à conférer l'immunité au lapin, mais cette immunité n'a qu'une durée limitée ; elle persiste huit à dix mois.

Lion a consacré sa thèse à l'étude du microbe dont nous venons d'esquisser sommairement l'histoire.

Psittacose. (N°s 106, 121, 137 et *Thèse de Millienne*[1].)

Nous avons observé avec notre interne Fournier, en 1896 et 1897, plusieurs épidémies familiales de psittacose qui nous ont permis de reprendre l'étude clinique de cette affection et d'en élucider la pathogénie.

Le détail de nos recherches est consigné dans la thèse de M. Millienne.

La psittacose chez l'homme. — Chez nos malades, la psittacose a revêtu dans les cas graves, tous terminés par la mort, l'aspect d'une maladie générale à allures typhoïdes, sans phénomènes abdominaux, mais avec des troubles nerveux ataxo-adynamiques intenses et des complications pneumoniques ou broncho-pneumoniques. Dans les cas bénins, elle a pu se borner à de la fièvre avec fatigue, courbature, céphalalgie, insomnie, nausées, et ces phénomènes se sont rapidement dissipés.

Les faits que nous avons publiés montrent d'une façon manifeste toute l'importance de l'âge et de la santé antérieure pour l'évolution même de l'affection, qui, dans une famille, par exemple, reste d'une extrême bénignité chez un jeune homme dont elle tue en huit jours le père et la mère déjà assez âgés. Il ressort aussi de nos observations que les personnes les premières et le plus gravement atteintes sont celles qui s'occupent le plus des perroquets ou des perruches malades, les soignent, les nourrissent de bouche à bec. Les plumes de ces oiseaux sont, en effet, souillées par leurs déjections qui contiennent en abondance le microbe pathogène.

Enfin, une enquête que nous avons faite, à propos d'une épidémie familiale, chez le marchand d'où provenaient les perroquets malades, nous a appris qu'il existait chez ce marchand une épidémie à laquelle avaient déjà succombé plusieurs oiseaux.

Nous avons réclamé, comme mesure de prophylaxie générale, une surveillance rigoureuse des arrivages de psittacés : notre demande a été entendue par plusieurs compagnies de transport, qui ont resolu de ne plus accepter des perroquets ou des perruches, du moins en grande quantité.

Le bacille de la psittacose. — En 1893 M. Nocard décrivit comme agent pathogène de la psittacose,

1. Millienne, *La Psittacose*. Thèse Doct., Paris, 1897.

un bacille qu'il avait trouvé à l'état pur et extrêmement virulent dans la moelle osseuse d'ailes desséchées de quelques-unes des perruches qui avaient été le point de départ de la grande épidémie de 1892.

Les recherches que nous avons entreprises avec Fournier nous ont permis de retrouver ce même bacille, d'abord chez le perroquet et, d'autre part, chez une femme morte de psittacose à l'hôpital Andral dans le service de M. Mathieu. Nous ne l'avons jamais rencontré chez le vivant; l'examen du sang, des crachats, de l'urine, pratiqué chez plusieurs malades, l'examen du liquide d'un épanchement pleural dans un cas, l'examen du sang retiré par ponction de la rate chez la malade de l'hôpital Andral trois jours avant sa mort, les cultures sur divers milieux avec ces différents produits sont restés négatifs.

Le microbe trouvé par M. Nocard est un bacille court, épais, à extrémités arrondies, aérobie et anaérobie, extrêmement mobile, ne prenant pas le Gram, se développant rapidement sur tous les milieux, ne liquéfiant pas la gélatine, ne faisant pas fermenter la lactose ni coaguler le lait.

A ces caractères, indiqués par M. Nocard, nous avons ajouté les suivants : ce bacille possède dix à douze cils vibratiles très fragiles; il se développe sur milieux phéniqués comme le bacille d'Eberth et le colibacille; il ne produit pas d'indol; il pousse lentement sous forme de petites colonies sur le milieu d'Elsner, et en colonies épaisses sur gélatine et sur pomme de terre; il pousse, comme le colibacille, quoique plus faiblement, sur les cultures en gélose de bacille d'Eberth préalablement raclées. Enfin il se développe aisément avec le colibacille dans un même tube de bouillon, et l'on retrouve les deux micro-organismes dans le sang du cœur des animaux inoculés avec de telles cultures.

Ce bacille est extrêmement virulent pour certains animaux, en particulier pour les psittacés, pour les souris, le pigeon, le lapin. Il est possible d'infecter ces animaux par la voie digestive. Les lésions déterminées sont celles d'une septicémie hémorragique, avec lésions intestinales et péritonéales beaucoup plus marquées dans l'infection digestive, expérimentale ou spontanée, que dans l'infection par inoculation sous-cutanée, péritonéale ou sanguine. Le cobaye et surtout le chien sont assez résistants; les inoculations sous-cutanées ne produisent chez ces animaux que des accidents locaux plus ou moins intenses, sans tendances à la suppuration.

La conservation de la végétabilité et de la virulence est remarquable : des cultures en bouillon, placées à l'abri de l'air et de la lumière, avaient gardé toute leur vitalité et à peu près toute leur virulence un an et demi après l'ensemencement.

Le bacille de la psittacose est légèrement agglutiné par le sérum de malades atteints de fièvre typhoïde (1 goutte pour 10). Nous avons recherché à plusieurs reprises si le sérum de malades atteints de psittacose présentait le pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille. Les résultats ont été négatifs; l'évolution de l'affection était sans doute trop rapide. Le pouvoir agglutinant a d'ailleurs été ultérieurement constaté par M. Nicolle, de Rouen.

En résumé, le bacille que nous avons étudié se présente, par sa morphologie et ses caractères biologiques, comme un *paracolibacille* possédant des propriétés pathogènes vis-à-vis non seulement des psittacés et d'un certain nombre d'animaux de laboratoire, mais encore vis-à-vis de l'homme auquel il est transmis, dans certaines circonstances, par des perroquets ou des perruches malades.

Quelle est son origine? S'agit-il d'un paracolibacille des psittacés devenu virulent? Cela est possible. Nous avons, en effet, étudié la flore intestinale de plusieurs perruches et perroquets sains et nous avons facilement isolé, parmi diverses variétés colibacillaires, une variété mobile, ne faisant pas fermenter la lactose, ne coagulant pas le lait, ne faisant pas d'indol, fort semblable, en un mot, au microbe précédent. Mais il est possible que ce dernier micro-organisme soit, pour les psittacés, d'origine exogène et déjà pathogène à leur égard.

La maladie déterminée par le *bacille de Nocard* n'est sans doute pas la seule transmissible du perroquet à l'homme; mais le bacille que nous avons étudié est certainement l'agent d'une de ces infections.

DIPHTÉRIE

Leucocytose diphtérique. (N°s 66, 159, 197.)

Quand nous étions l'interne du professeur Grancher nous avons poursuivi quelques recherches hématologiques sur la diphtérie. Celles-ci se sont adressées à 22 cas et ont comporté 58 examens.

Le *chiffre des hématies* presque toujours s'est tenu autour de 4500000. La *valeur globulaire*, dans 10 cas a oscillé entre 0,90 et 1; dans les autres, elle a descendu au-dessous de 0,90, jusqu'à 0,66.

Mais notre attention s'est portée principalement sur le *chiffre des leucocytes*, sans que, d'ailleurs, nous en ayons dénombré les diverses variétés qui étaient encore mal connues à l'époque de nos travaux (1885). Déjà diverses publications avaient paru sur la question; mais, en présence des conclusions contradictoires émises, nous n'avions pas jugé inutile d'y revenir.

Nos numérations ont montré que, dans la *diphtérie simple*, la leucocytose est fréquente sans être constante; qu'elle est légère, puisque le chiffre des leucocytes le plus élevé que nous ayons obtenu est de 17000; qu'elle n'est nullement en rapport avec la gravité de la maladie, comme on l'avait prétendu; qu'au contraire, *son absence est un indice de malignité*, puisque dans les trois cas où elle faisait défaut et où le nombre des leucocytes ne s'élevait qu'à 6000, 7000 et 8000, la maladie s'est terminée par la mort; qu'elle n'a donc qu'une valeur pronostique restreinte et qu'elle n'a aucune valeur diagnostique, l'angine simple, dite pultacée, pouvant aussi s'accompagner de leucocytose.

Nos numérations ont montré, d'autre part, que diverses causes intercurrentes, *trachéotomie*, *néphrite*, *adénite suppurée*, etc., ont une action très manifeste sur le nombre des leucocytes et peuvent en porter le chiffre à 20000, 25000 et même 31000, c'est-à-dire bien au delà de celui qu'on observe dans la diphtérie simple.

STREPTOCOCCIE

Érysipèle dans les maladies du foie. (N° 219 et *Thèse de Roulet*[1].)

L'érysipèle de la face est fréquent dans les maladies du foie. Nous avons remarqué qu'il débute toujours au niveau de la pituitaire et qu'il succède toujours à des épistaxis. Nous avons été conduit ainsi à incriminer l'effraction de la muqueuse, qui accompagne les épistaxis, de servir de porte d'entrée au streptocoque. Notre hypothèse a été vérifiée par notre élève Roulet dans sa thèse.

Les hépatiques d'ailleurs offrent une prédisposition aux infections secondaires, étant mise à part toute question de porte d'entrée. C'est ainsi que chez eux, ou du moins dans les cirrhoses biliaires non seulement l'érysipèle, mais encore la pneumonie est fréquente.

Le pronostic de ces infections découle de l'état fonctionnel du foie. Si le foie est

1. Roulet. *L'érysipèle dans les maladies du foie*. Thèse Doct., Paris, 1890.

suffisant ou en hyperfonction, le pronostic est bénin; dans le cas contraire, il est grave.

PNEUMOCOCCIE

Culture du pneumocoque et d'autres microbes dans le sang défibriné. (N°s 94, 105, 104.)

Nous avons imaginé, avec Fournier, d'employer le sang défibriné comme milieu de culture lors de recherches que nous poursuivions sur l'agent encore inconnu de la syphilis.

Dans ce nouveau milieu, nous avons ensemencé la plupart des espèces microbiennes connues et nous avons pu reconnaître ainsi qu'il représentait le terrain d'élection pour la culture du pneumocoque.

Ensemencé dans le *sang défibriné liquide* du lapin et placé à 35 degrés, le pneumocoque se développe rapidement et abondamment en s'entourant de capsules. Sa vitalité, sa végétabilité et sa virulence s'y conservent non pas pendant quelques jours seulement, comme dans les milieux usités ordinairement, mais pendant plusieurs mois. Sous l'action du développement du pneumocoque, le sang défibriné s'altère dans sa couleur; il prend d'abord une teinte lie de vin, puis l'aspect du jus de pruneaux clair. Ces modifications sont dues, comme il est aisé de le reconnaître au spectroscope, à la transformation de l'hémoglobine du sang en méthémoglobine.

Semé sur le *sang défibriné solidifié* par la chaleur, le pneumocoque ne forme en se développant qu'une mince culture en relief, mais il pénètre dans le milieu nutritif au sein duquel il prolifère activement. Sa vitalité et sa virulence y sont assez durables, mais y persistent moins longtemps cependant que dans le sang liquide. Le milieu de culture, qui présentait une teinte chocolat, change de couleur en même temps pour prendre une teinte verte d'abord, puis jaune chamois bordée de vert. Ces modifications s'effectuent à une grande distance des colonies microbiennes et correspondent à des transformations chimiques de l'hémoglobine.

Les autres microbes, une réserve étant faite pour le streptocoque, n'amènent point de tels changements dans le sang défibriné solide, si bien que celui-ci non seulement est précieux pour la conservation du pneumocoque, mais encore peut être utilisé pour le diagnostic bactériologique.

Le sang dans la pneumonie typhoïde. (N°s 13, 66, 192 et *Thèse de Mulette*[1].)

La *pneumonie franche* est le type de la maladie dans laquelle, au plus haut degré, le sang présente les *caractères phlegmasiques* : la fibrine y est augmentée en quantité, les leucocytes y sont accrus en nombre.

Or, dans la *pneumonie typhoïde*, comme nous l'avons montré avec notre maître le professeur Hayem, le sang ne prend pas les caractères phlegmasiques, ou du moins l'hypérinose et la leucocytose ne s'y montrent qu'à l'état d'ébauche. De plus, les lésions du poumon se font remarquer par leur pauvreté en fibrine et leur richesse en hématies; la pneumonie est plus *hémorragique* que *fibrineuse*.

L'examen du sang permet donc de distinguer la pneumonie typhoïde de la pneumonie franche, bien différentes, on le sait, quant à leur évolution clinique et quant au pronostic qu'elles comportent.

Cette conclusion est la seule qui soit formulée dans notre premier travail et dans la thèse de notre ami Mulette.

Plus tard, nous y avons ajouté notre théorie de la *Défense de l'organisme par la fibrine*.

1. Mulette. *Etude sur la pneumonie typhoïde*. Thèse Doct., Paris, 1886.

Défense de l'organisme par la fibrine. (N°s 13, 192.)

Nous nous sommes efforcés, avec Fournier, de mettre en relief l'importance du *processus hyperinosique* comme moyen de défense spontané de l'organisme dans un grand nombre d'états morbides et, en particulier, dans certaines infections. L'hyperinose mérite, en effet, une place importante, à ce point de vue, à côté de l'hyperleucocytose, à laquelle elle est d'ailleurs ordinairement liée.

L'infection pneumococcique est une de celles où s'accuse le plus nettement ce rôle défensif de l'hyperinose, en pathologie humaine comme en pathologie expérimentale; un premier fait se dégage, effectivement, dans l'infection spontanée de l'homme comme dans l'infection provoquée de l'animal, c'est l'existence d'un rapport entre *la réaction générale et locale d'hyperinose et la guérison*, entre l'*absence de cette réaction et la mort*. Ce rapport est bien connu de tous ceux qui ont réalisé la pneumococcie chez les animaux de laboratoire; il n'est pas moins net en pathologie humaine. Ainsi, d'une façon générale, peut-on dire que toute pneumonie dans laquelle le sang présente les caractères du sang phlegmasique, et en particulier le réticulum fibrineux, à fibres épaisses et à mailles serrées, doit se terminer par la guérison. Il faut, au contraire, affirmer la gravité des pneumonies qui ne s'accompagnent point de cette réaction d'hyperinose. Témoin les faits de pneumonie typhoïde dont nous avions autrefois, avec le professeur Hayem, rapporté deux exemples très démonstratifs, justement au point de vue de l'absence totale de réaction phlegmasique.

La réaction générale d'hyperinose, *la charge du sang en fibrine*, commande et tient sous sa dépendance *la décharge locale*, l'afflux fibrineux au niveau de la porte d'entrée ou des localisations diverses du pneumocoque. Aussi les pneumonies qui guérissent sont-elles franchement fibrineuses, tandis que dans les faits analogues à ceux que nous venons de citer, l'apport de fibrine au foyer pulmonaire est nul ou tout à fait insuffisant. Ce ne sont plus dans de tels cas des pneumonies fibrineuses, mais des *pneumonies hémorragiques*; comme si, incapable de réagir selon le mode hyperinosique, l'organisme tentait encore de lutter contre l'infection par l'ultime processus à sa disposition, l'hémorragie.

Ces différences dans l'intensité de la réaction à l'infection pneumococcique tiennent à la fois aux qualités de virulence du microbe lui-même et à l'état de sensibilité ou de résistance plus ou moins considérables de l'organisme infecté. L'âge, les tares antérieures dyscrasiques ou toxiques, les infections générales, sont les conditions dans lesquelles le pneumocoque ne détermine plus la réaction phlegmasique. Des faits cliniques comme des faits expérimentaux, on peut donc conclure que l'*hyperinose générale et l'hyperinose locale sont l'expression d'une résistance à l'infection pneumococcique et d'une résistance proportionnelle à leur intensité*

Certaines propriétés biologiques du pneumocoque que nous avons mises en évidence permettent de déterminer le mode d'action de l'afflux fibrineux dans le point infecté. Nous avons vu, en effet, que la fibrine n'est pas attaquée par le pneumocoque; celui-ci ne pousse pas sur le caillot fibrineux. La précipitation de la fibrine dans le foyer morbide, sous forme de blocs ou de fibrilles, *emprisonne les micro-organismes et enraye par conséquent leur multiplication et leur diffusion en obstruant les voies veineuses, lymphatiques, les espaces intercellulaires*; elle empêche également, tout au moins, *dans une certaine mesure, la diffusion des toxines*; peut-être même fixe-t-elle et neutralise-t-elle une partie de celles-ci. En tout cas, il n'est pas douteux qu'elle puisse faciliter la tâche des leucocytes, qui trouvent devant eux un ennemi immobilisé et réduit à l'impuissance, — tel, autrefois, dans les combats de gladiateurs, le filet du rétiaire emprisonnait l'adversaire que le poignard achevait — tandis que, d'autre part, elle donne peut-être aux humeurs de l'organisme le temps d'acquérir des propriétés vaccinantes et curatives.

Ces faits ne sont pas particuliers à l'infection pneumococcique; il s'agit, au contraire, d'*un processus général que l'on retrouve dans un grand nombre de maladies infectieuses*; il fait défaut toutefois dans la fièvre typhoïde, la tuberculose aiguë, la syphilis, le paludisme, lorsqu'il n'existe pas de complications. Dans d'autres infections, il se présente avec une intensité plus ou moins grande correspondant à l'un des trois types de sang phlegmasique décrits par le professeur Hayem.

L'afflux fibrineux, commandé par l'hypérinose générale, se présente donc comme une réaction commune à des infections diverses; mais il a pour chacune d'elles la même signification, quel que soit le point où il se produise, tissu cellulaire, surface des muqueuses, cavités séreuses. Toujours l'évolution du processus est soumise aux mêmes lois et liée à ces deux mêmes conditions essentielles : la virulence du microbe, la résistance du terrain. Aussi, toujours, sa production comporte-t-elle cette conclusion : que l'*hypérinose générale et locale doit être considérée comme une réaction salutaire et que la fibrine ainsi produite en excès prend une part importante dans la résistance de l'organisme aux infections.*

D'ailleurs *le rôle favorable de la fibrine en pathologie dépasse de beaucoup la limite des maladies infectieuses*. Qu'il suffise de rappeler qu'on doit lui attribuer l'hémostase spontanée dans les plaies vasculaires, la guérison de certains anévrysmes, la thrombose des vaisseaux dont les parois sont le siège de foyers microbiens, l'épaississement des séreuses au niveau d'un organe creux qui tend à se perforer; enfin qu'elle favorise la réparation des plaies et la régénération des tissus !

Pronostic de la pneumonie tiré de la notion de la tension artérielle
(N[os] 184, 251 et *Thèse de Rongier*[1].)

Il est de tradition classique que dans la pneumonie le danger est au cœur. Il semble, en effet, que les toxines du pneumocoque agissent sur le moteur du sang à la façon des glycosides de la digitale et des autres poisons cardiaques. Au début de l'infection pneumonique, on observe une légère hypertension artérielle qui, très rapidement, fait place à une hypotension durable; celle-ci est toujours notable, même dans les cas terminés par la guérison; elle s'accuse encore et devient extrême dans les cas mortels. La connaissance du degré de l'abaissement de la tension artérielle, dans la pneumonie, donne donc la mesure de l'action des poisons du pneumocoque sur le cœur et de la résistance du cœur à ceux-ci; elle doit être par suite considérée comme de la plus haute importance pour la fixation du pronostic.

Avec notre interne Castaigne, nous avons étudié systématiquement, au sphygmomanomètre, le pouls d'un grand nombre de pneumoniques et nous avons schematisé de la façon suivante la courbe des tensions chez ceux qui guérissent et ceux qui succombent.

Chez *les malades qui guérissent*, la tension artérielle monte de 17 ou 18 à 19 ou 20 au moment du frisson, ne marque plus que 15 dès le lendemain, et le troisième jour descend à 12, chiffre auquel elle se maintient pendant toute l'évolution fébrile. Au moment de la défervescence, la tension ne remonte pas brusquement, mais peu à peu et ce n'est que le dix-huitième ou vingtième jour après le début de l'infection que la radiale a retrouvé une tension normale.

Au contraire, la courbe des respirations, des pulsations, des urines, varie sensiblement avec celle de la température. Les respirations au nombre de 40 à 45, pendant toute l'évolution fébrile, tombent brusquement à 28, quand la température revient à 37°; les pulsations descendent à 75 après s'être maintenues entre 100 et 110; les urines, enfin, sont portées brusquement à 1 lit. 1/2 ou davantage le lendemain de la défervescence, alors qu'elles étaient à peine de 1/2 litre pendant la période aiguë.

Chez *les malades qui meurent*, après s'être élevée légèrement et passagèrement au moment du frisson, la tension s'abaisse rapidement à 14, puis à 9, à 8, à 7 et même au-dessous. Nous avons toujours vu se terminer par la mort les cas dans lesquels la tension s'était abaissée au-dessous de 7. Et cependant, le pouls et la respiration dans leur fréquence, la température dans son chiffre, l'urine dans sa quotité, peuvent ne pas différer sensiblement de ce qu'ils sont dans les cas terminés favorablement.

On voit donc quelles indications précieuses pour le pronostic peut donner dans la pneumonie la sphygmomanométrie. Nos conclusions à cet égard, confirmées par MM. François et Raynaud de Marseille, dans un travail très documenté, ont été développées par notre élève Rongier dans sa thèse.

1. Rongier. *De la tension artérielle dans la pneumonie.* Thèse Doct., Paris, 1900.

Volume du foie dans la pneumonie. (N° 112 et *Thèse de Grenet*[1].)

D'études faites sur 48 malades, nous avons conclu, avec notre interne Grenet, qu'en règle générale, dans la pneumonie, l'*hépatomégalie* est constante et facilement appréciable chez l'enfant; qu'elle existe dans la moitié des cas et qu'elle est légère chez l'adulte; qu'elle fait défaut chez le vieillard. Elle ne se produit que pendant la période d'état de la maladie et nous ne l'avons jamais vue persister pendant la convalescence.

La pneumonie chez les hépatiques. (*Thèse de Grenet*[2].)

Parmi les facteurs de gravité de la pneumonie, il en est un sur lequel notre attention est attirée depuis longtemps, auquel Grenet a consacré un chapitre de sa thèse et sur lequel prochainement nous insisterons de nouveau, à savoir l'*altération préalable du foie.*

Après le danger provenant du cœur, nous ne pensons pas qu'il y en ait de plus grave dans la pneumonie, que celui provenant du foie.

Bien connus des cliniciens, les faits que nous visons sont habituellement rangés sous la désignation de *pneumonie des alcooliques*. Sans doute l'alcool est le coupable, mais il agit par l'intermédiaire du foie qu'il a plus ou moins profondément lésé.

Le tableau de la maladie est presque toujours le même, et ce qui le distingue, par excellence, de celui qu'elle offre à l'ordinaire, c'est le volume du foie, notablement accru, c'est le delirium tremens, presque toujours à peine ébauché, c'est enfin la mort pour ainsi dire inévitable.

A l'examen anatomique, le foie, par les lésions dont il est le siège, rend compte de la gravité d'une pneumonie dont le foyer peut être ridiculement petit : on y trouve associées, en proportions variables, la dégénérescence graisseuse et la cirrhose, l'altération cellulaire prédominant presque toujours. Souvent aux lésions du foie s'en ajoutent d'autres atteignant d'autres viscères qui, comme celles-ci, relèvent de l'action de l'alcool, mais les modifications du foie sont dominantes, comme elles le sont, sans être exclusives, dans l'*atrophie jaune aiguë du foie*, et c'est bien à cause d'elles que la pneumonie intercurrente revêt une particulière malignité.

Les propositions suivantes résument nos vues sur cette question : à côté des pneumonies dans lesquelles, « le danger est au cœur » se placent de nombreux cas dans lesquels, « le danger est au foie. » Dans les deux ordres de faits, d'ailleurs, ce n'est pas la pneumonie qui crée le danger cardiaque ou hépatique, celui-ci préexistait, ici, du fait de la sénilité, là du fait de l'alcoolisme.

Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie. (N°s 161, 195 et *Thèse de Grenet*[3].)

Trois faits recueillis et étudiés avec Grenet nous ont conduits à cette conclusion que l'angiocholite par infection secondaire ascendante des voies biliaires, est la cause de l'ictère pneumonique. Nous visons, bien entendu, le grand ictère qui se montre quelquefois dans la pneumonie, non l'ictère léger, dit hémaphéique, qui lui est habituel.

1. Grenet. *Le foie pneumonique*. Thèse Doct., Paris, 1899.
2. Grenet. *Loc. cit.*
3. Grenet. *Loc. cit.*

Déjà l'angiocholite avait été relevée à l'autopsie de pneumoniques morts avec de l'ictère. Mais on ignorait la cause de cette lésion : était-elle de nature infectieuse? le pneumocoque en était-il l'agent, ou bien fallait-il incriminer les germes intestinaux? découlait-elle d'une migration ascendante ou descendante? Autant de questions qui demeuraient sans réponse. Aujourd'hui, nous savons que, dans certains cas, tout au moins, si nous ne voulons généraliser nos résultats, le pneumocoque doit être écarté, ainsi que l'infection biliaire d'excrétion; l'angiocholite n'est pas due à la maladie primitive, mais à une infection secondaire, ascendante, des voies biliaires par les bactéries intestinales.

La raison de l'infection ascendante des voies biliaires doit être cherchée, tout au moins chez certains sujets, dans l'association à la pneumonie d'une tare antérieure du foie ou des voies biliaires : ici, c'est une lithiase biliaire que l'on découvre à l'autopsie, là une cirrhose latente.

On peut d'ailleurs supposer que dans certains cas l'ordre des facteurs doit être renversé et que l'infection des voies biliaires préexistait à la pneumonie. On sait que tout « lithiasique biliaire est un infecté des voies biliaires», la pneumonie survenant dans ces conditions renforcerait l'infection biliaire.

Anurie pneumonique. (N° 248.)

Nous avons publié l'observation d'un malade qui, atteint de pneumonie à trois reprises, présenta les signes d'une néphrite chaque fois plus violente. Lors de la troisième pneumonie, il succomba le huitième jour d'une anurie à peu près absolue.

L'examen histologique des reins permit de constater l'existence d'une néphrite parenchymateuse particulièrement intense, avec oblitération des tubes contournés; leur examen bactériologique montra qu'ils ne contenaient pas de pneumocoques.

Donc, dans certaines conditions de prédisposition, la toxine pneumococcique, d'habitude peu nocive pour le rein, est capable de l'impressionner gravement.

Avec notre ami Caussade, nous avons fait une étude minutieuse de ce cas et nous l'avons rapproché de quelques faits similaires épars dans la science.

Nous avons également fait une comparaison de l'*anurie pneumonique* avec l'*anurie scarlatineuse* et l'*anurie calculeuse*, de laquelle il ressort que eu égard à la longueur de la survie, l'anurie pneumonique tient le milieu entre les deux autres.

Vergetures du thorax dans la pneumonie. (N° 22 et *thèse de Scialom*[1].)

Le développement de vergetures sur le thorax avait été mentionné dans le pneumothorax, non dans la pneumonie.

Or, chez un jeune garçon qui, dans la convalescence d'une fièvre typhoïde, fut pris d'une pneumonie à gauche, nous notâmes l'apparition de vergetures sur le côté droit du thorax, en arrière. Pour expliquer le phénomène nous invoquâmes une prédisposition créée par la fièvre typhoïde, la pneumonie et l'âge du sujet, telle que les fibres élastiques de la peau étaient devenues cassantes et nous fîmes jouer à la pneumonie le rôle de circonstance occasionnelle, cette maladie ayant immobilisé le côté droit et obligé le côté gauche à des mouvements d'amplitude plus grande qu'à l'état normal.

On sait — et notre maître le professeur Bouchard a montré — que dans la fièvre typhoïde les vergetures des membres sont fréquentes chez les adolescents dont la croissance reçoit du fait de la maladie un coup de fouet et nous-mêmes avons inspiré une thèse sur ce sujet[2].

Sans être aussi communes, les vergetures du thorax n'en sont pas moins dignes d'intérêt et l'un de nos élèves, Scialom[1], leur a consacré sa thèse.

1. Scialom. *Les vergetures du thorax.* Thèse Doct., Paris, 1888.
2. Beaujean. *Vergetures des membres.* Thèse Doct., Paris, 1890.

Lymphangite pneumococcique. (N° 135.)

On sait combien le pneumocoque et le streptocoque offrent de points de contact et même de zones de superposition, non pas seulement dans le domaine de la bactériologie pure, mais encore sur le terrain des effets pathogènes et de la clinique. La liste n'en serait-elle pas épuisée et le pneumocoque pourrait-il, à la façon du streptocoque, donner naissance à la lymphangite? Une de nos observations permet de répondre à cette question par l'affirmative.

NÉOPLASMES

ÉPITHÉLIOME

Nature du cancer. (N°s 29 et 90.)

En vue d'élucider la question de la nature du cancer, nous avons poursuivi deux ordres de recherches : *histologiques* et *expérimentales*.

Les premières ont porté chez l'homme et chez l'animal. Nous avons examiné au microscope 47 tumeurs animales et un nombre plus élevé de tumeurs humaines.

L'organe dans lequel nous avons spécialement étudié le cancer est le foie; nos observations y ont porté sur plus de 50 cas. Le foie, selon nous, est pour le cancer l'organe d'études par excellence : d'une part parce que cette maladie y est très fréquente et s'y rencontre à l'état primitif et à l'état secondaire; d'autre part, parce que la structure du lobule hépatique étant relativement simple et la cellule hépatique hautement différenciée, l'histogenèse des néoplasmes y est facile à observer.

Nos recherches nous ont amenés à considérer le cancer (épithéliome et sarcome) comme bien différent des néoplasies infectieuses telles que le tubercule, la gomme, le nodule morveux, ou actinomycosique, celles-ci présentant dans tous les organes des caractères histologiques identiques, alors que les nodosités cancéreuses varient dans l'aspect des éléments constituants avec les divers organes qui leur ont donné naissance primitivement.

Si le cancer est dû à l'action d'un parasite venu du dehors, il faut admettre, non que ce parasite se transporte d'un organe dans un autre, à la façon du bacille de Koch, entrant en lutte là où il s'arrête avec certains éléments de l'organisme pour déterminer le developpement de néoplasies infectieuses, mais qu'inclus dans les éléments cellulaires de l'organe qu'il a attaqué le premier, ou placé au contact de ceux-ci, il est incapable de s'en séparer, migrant avec eux pour les obliger à donner successivement naissance à des néoplasmes secondaires, tertiaires, etc.

Dès lors, le parasite du cancer ne devient-il pas une superfétation et ne peut-on considérer la cellule normale de laquelle dérive l'élément cancéreux comme l'agent du cancer?

Si, dans le cancer, l'existence d'un parasite était prouvée, il ne resterait qu'à s'incliner devant le fait établi. En attendant, le rôle que l'on attribue au parasite du cancer ne peut-il être rempli par

certaines conditions d'âge, d'hérédité, d'irritation locale qui, s'adressant à un type de cellules, seraient capables de modifier leurs qualités biologiques?

On a souvent été amené à comparer les cellules de l'organisme aux bactéries; or celles-ci peuvent tour à tour se montrer inoffensives ou virulentes; ne serait-il pas possible aussi que certaines cellules de l'économie deviennent *virulentes*, si l'on peut s'exprimer ainsi, c'est-à-dire que rompant l'équilibre harmonieux que les divers éléments cellulaires observent entre eux, elles traduisent leur nouvelle manière d'être par leur multiplication avec ou sans métatypie, par l'envahissement des vaisseaux et la colonisation à distance?

S'il en était ainsi, le cancer devrait être regardé comme ***la maladie auto-infectieuse*** et placé en regard des maladies hétéro-infectieuses, comme l'auto-intoxication s'oppose aux intoxications exogènes.

Expérimentalement, nous nous sommes ingéniés à élucider la nature du cancer de diverses façons.

Comme beaucoup d'observateurs, nous avons pratiqué de multiples inoculations de néoplasmes malins sans résultat positif. Les 47 tumeurs dont nous avons parlé ci-dessus ont toutes été inoculées. Nos tentatives ont été faites de l'homme au chien, du chien au chien, du chien au lapin ou à la poule.

Nous avons aussi greffé, sans succès, sur des chiens cancéreux, des fragments de leur propre tumeur. Dans 2 cas, nous avons cru tout d'abord avoir obtenu des résultats positifs, mais, dans l'un, la tumeur d'inoculation n'avait pas les mêmes traits histologiques que la tumeur génératrice; dans l'autre, il s'agissait de lésions tuberculeuses.

Dans une autre série d'expériences, nous avons, sur des chiennes, vieilles et eczémateuses, pratiqué des irritations mécaniques des mamelles, lesquelles deviennent souvent cancéreuses dans l'espèce canine; ces glandes ont été tous les jours, ou tous les deux jours, triturées entre les mors d'une pince en bois: bien que les expériences aient été prolongées pendant des mois, nous n'avons pas obtenu de néoplasmes, mais à deux reprises des abcès.

Cancers primitifs multiples. (Nos 17, 29 et *Thèse de Bernard*[1].)

Lorsqu'un sujet est porteur de plusieurs nodosités ou masses néoplasiques, presque toujours l'une d'entre elles est primitive, les autres consécutives. Il n'en est cependant pas toujours ainsi et l'on ne doit pas perdre de vue la possibilité du développement simultané de plusieurs cancers primitifs. Les deux seins peuvent être atteints à la fois, comme dans l'une de nos observations, ou bien, à la fois, comme dans une autre, plus importante, le rectum et le foie. Dans ce dernier fait, le rectum était atteint d'un épithélioma cylindrique et le foie d'un adénocancer avec cirrhose. La figure 37 du livre de M. Sabourin sur *La glande biliaire de l'homme* a été dessinée d'après l'une des coupes de foie que nous pratiquâmes dans ce cas, recueilli en 1885, publié en 1888 et qui, pour la première fois, en France du moins, établissait histologiquement la possibilité de la genèse concomitante de *plusieurs épithéliomas primitifs*. Sur notre conseil, M. Bernard a consacré sa thèse à l'étude de cette intéressante question.

Le cancer chez les diabétiques. (N° 166 et *Thèse de Kappler*[2].)

Avec notre interne Weil, nous avons observé chez des diabétiques deux cas de cancer dont l'évolution fut particulièrement rapide.

1. Bernard. *Etude sur les cancers primitifs multiples*. Thèse Doct., Paris, 1899.
2. Kappler. *Le cancer chez les diabétiques*. Thèse Doct., Paris, 1898.

Dans un cas, il s'agissait d'une femme diabétique depuis deux ans, chez qui apparut une petite tumeur du sein, dont un chirurgien conseilla en vain l'ablation. Trois mois après, la tumeur était devenue grosse comme une tête d'enfant, et s'accompagnait de greffes cutanées et de propagation ganglionnaire.

Le deuxième cas est plus significatif encore et montre encore mieux que le précédent la néfaste influence du diabète sur le cancer. Un homme de 38 ans était porteur, depuis l'âge de 14 ans, d'une petite tumeur au sein gauche, lorsqu'à 56 ans il devint diabétique. Quoique sa glycosurie fût peu intense, la tumeur commença alors à végéter, s'ulcéra et envahit les parties profondes; après une opération, qui ne donna qu'une courte guérison, une récidive se produisit et le malade succomba à une généralisation pulmonaire.

Il est intéressant de noter l'allure foudroyante avec laquelle évolue le cancer sur le terrain diabétique. On sait que diverses infections s'y comportent de même, telles que la pneumonie et la tuberculose. Mais qu'on fasse du cancer un processus pathologique infectieux ou non, il est certain que le milieu sucré doit permettre aux cellules épithéliomateuses de fabriquer plus facilement le glycogène indispensable à leur reproduction, et c'est la raison de leur végétation exubérante.

Nous avons voulu utiliser ces curieux faits cliniques pour arriver à réaliser la greffe des tumeurs cancéreuses chez l'animal; mais nous avons rendu des chiens diabétiques inutilement. Nous avons essayé encore de transformer en une tumeur plus maligne un petit squirrhe atrophique de la mamelle évoluant lentement chez une chienne, en rendant celle-ci glycémique; mais nos résultats n'ont pas été bien nets.

Notre élève, M. Kappler, a, dans sa thèse, réuni de nombreux matériaux sur l'influence réciproque du cancer et du diabète; il a en outre étudié cette question au point de vue pratique et chirurgical.

SARCOME

Tuberculisation secondaire de ganglions sarcomateux. (N° 215.)

A propos d'un cas d'adénites inguinales et abdominales, dont le diagnostic était impossible cliniquement, où même, certains examens de laboratoire pouvaient induire à des erreurs d'interprétation, nous avons, avec Weil, envisagé l'étude des *infections secondaires des tumeurs ganglionnaires*.

Il s'agissait, dans ce cas, d'un malade de 27 ans, guéri depuis longtemps d'une pleurésie et porteur d'adénites multiples assez volumineuses, fermes et indolores. L'examen du sang fit constater 22 000 globules blancs et l'existence d'une polynucléose. L'examen histologique d'un ganglion extirpé montra que le diagnostic de *tuberculose pseudo-lymphadénique* était inexact; il s'agissait d'un *sarcome primitif des ganglions* et pourtant l'inoculation au cobaye fut positive : les *ganglions néoplasiques étaient infectés par la bacille de Koch*.

On n'admet plus aujourd'hui qu'il y ait incompatibilité entre les tumeurs malignes et la tuberculose. C'est un fait démontré pour le cancer (Lubarsch, Claude). Nous avons passé en revue les modalités d'association possibles entre les sarcomes et la tuberculose et nous avons profité de l'occasion pour faire la critique de certaines hypothèses émises au sujet du lymphadénome. Comme les adénites lymphadéniques, leucémiques ou aleucémiques renferment souvent des microbes banaux et même le

bacille de Koch, on a voulu soutenir que ces tumeurs étaient produites par eux, ce qu'on n'aurait osé dire ni pour le cancer ni pour le sarcome. Ces théories ont été d'autant plus facilement formulées que, cliniquement, certaines adénites tuberculeuses sont d'une différenciation presque impossible avec le lymphadénome. Il était nécessaire de faire justice de ces fausses conceptions pathogéniques : c'est le but que nos travaux, ceux de MM. Berger et Bezançon, de MM. Bezançon et Labbé se sont efforcés d'atteindre.

ÉPITHÉLIOME ET SARCOME

Les tumeurs malignes chez les animaux. (N[os] 32 et 90.)

Les animaux sont fréquemment atteints de tumeurs malignes analogues à celles qu'on rencontre chez l'homme et dès l'antiquité leur existence a été mentionnée. Avec Cadiot et Roger nous nous sommes attachés méthodiquement à en poursuivre l'étude.

ESPÈCE ANIMALE	SIÈGE DES TUMEURS	NATURE DES TUMEURS	NOMBRE	
CHIEN. . . . . 38 obs	Mamelle.	Épithéliome adénoïde.	11	18
		Sarcome à cellules fusiformes.	2	
		Sarcome chondroïde	3	
		Sarcome ostéoïde.	2	
	Testicule.	Épithéliome adénoïde.	3	
	Sinus de la face et maxillaire supérieur.	Épithéliome alvéolaire.	2	3
		Lymphadénome.	1	
	Parotide.	Épithéliome à globes épidermiques	1	
	Glandes péri-anales.	Épithéliome adénoïde.	1	
	Corps thyroïde.	Épithéliome à petites cellules polyédriques	1	
	Peau.	Épithéliome pavimenteux à globes épidermiques. .	1	3
		Épithéliome à petites cellules	1	
		Épithéliome des glandes sébacées	1	
	Lèvres.	Épithéliome à transformation squirrheuse.	1	
	Verge	Épithéliome adénoïde.	1	
	Poumons.	Épithéliome	1	
	Paroi thoracique.	Épithéliome	1	
	Fesses.	Sarcome à cellules fusiformes	1	
	Région du coude.	Sarcome à cellules rondes.	1	2
		Épithéliome	1	
	Rachis.	Sarcome à cellules fusiformes.	1	
CHEVAL. . . . 5 obs.	Mamelles.	Épithéliome adénoïde.	1	
	Testicules	Épithéliome adénoïde.	1	
	Sinus de la face.	Épithéliome	1	2
		Sarcome globo-cellulaire	1	
	Estomac.	Épithéliome pavimenteux à globes épidermiques. .	1	
CHAT.	Paroi thoracique et poumons.	Épithéliome cylindrique	1	
POULES	Pattes	Amas de cellules polyédriques.	1	
	Viscères.	Id.	2	

Nous avons reconnu que leur étiologie est aussi obscure que chez l'homme : les traumatismes, les causes d'irritation, l'âge, l'hérédité et l'arthritisme ont une influence causale réelle, sans doute,

mais secondaire. Toutes les tentatives que nous avons faites pour les transmettre de l'homme au chien, du chien au chien, du chien au lapin ou à la poule, ont constamment échoué.

Leur évolution clinique est semblable, d'une façon générale, à celle des néoplasmes malins chez l'homme; elle est plus ou moins rapide. La tumeur grossit, en envahissant les plans superficiels ou profonds, puis l'ulcération ou la généralisation se produisent; en même temps l'état général devient mauvais et la cachexie apparaît. Toutefois l'extirpation totale donne de meilleurs résultats que dans l'espèce humaine et de plus longues survies sans récidive.

Le cancer envahit les organes les plus divers, mais avec une fréquence toute particulière la glande mammaire; le tableau ci-dessus des tumeurs examinées par nous indique la multiplicité de leurs localisations et de leurs types anatomiques.

Au point de vue histologique, nous ferons remarquer la fréquence avec laquelle nous avons rencontré des néoplasies épithéliales. Ce fait est d'autant plus important, qu'avant nous Semmer insistait sur ce point que les sarcomes sont plus habituels chez l'animal; il aurait trouvé sur 57 examens 32 sarcomes pour 25 carcinomes. La raison de cette divergence d'opinions tient à ce que beaucoup de lésions viscérales infectieuses affectent l'apparence des tumeurs malignes, et Semmer a dû prendre pour des sarcomes des lésions tuberculeuses, actinomycosiques ou autres.

C'est ainsi que nous avons reconnu que certaines lésions de la lèvre, chez le chat, appelées *cancroïdes*, sont de nature infectieuse, et de tendance nécrotique. Ces indurations sont inoculables, ne récidivent pas après l'opération et ne présentent aucun élément comparable à ceux du cancer à l'examen microscopique.

Nous n'insisterons pas longuement sur les particularités histologiques des néoplasmes animaux, quoique un grand nombre de tumeurs soient très intéressantes : dans la mamelle du chien, à côté d'*épithéliomes* semblables à ceux qu'offre la pathologie humaine, nous avons rencontré quoique moins fréquemment des *sarcomes fusiformes*, des *sarcomes chondroïdes* et des *sarcomes ostéoïdes*; dans la parotide du chien nous avons relevé l'existence d'un *épithéliome pavimenteux à globes épidermiques*; chez le même animal nous avons constaté le développement d'un *épithéliome glandulaire péri-anal*, qui avait pris naissance dans des glandes spéciales dont nous avons reconnu l'existence normale en cette région; nous avons trouvé chez un cheval un énorme *cancer de la partie supérieure de l'estomac à type pavimenteux*, ce qu'explique l'anatomie, la muqueuse stomacale en cette région étant constituée sur le même type qu'au niveau de l'œsophage.

Nous avons examiné enfin des tumeurs extirpées à des poules et nous les avons reconnues de structure toute spéciale, formées de cellules polyédriques, vasculaires et sans stroma, et différant notablement des tumeurs observées chez les mammifères.

Si cette contribution à l'étude des tumeurs malignes dans la série animale ne nous a pas laissé résoudre l'irritant problème pathogénique des néoplasies cancéreuses, tout au moins nous a-t-elle permis de mettre en lumière un certain nombre de points intéressants d'histologie pathologique.

MALADIES DU TUBE DIGESTIF ET DU PANCRÉAS

DYSPEPSIE ET CANCER GASTRIQUES

Nouvelle classification chimique des dyspepsies. (N° 202.)

Le suc gastrique peut être envisagé à divers points de vue et récemment, avec M. Chassevant, nous en avons étudié chez un grand nombre de dyspeptiques la teneur comparative en pepsine et en acide chlorhydrique.

Nous avons ainsi été amenés à reconnaître, qu'à l'état pathologique tout au moins, la richesse en pepsine du suc stomacal n'était nullement parallèle à sa richesse en acide chlorhydrique. La pepsine pouvant être sécrétée en quantité normale, ou en quantité excessive, ou en quantité trop faible et avec chacun de ces trois états de la pepsine, l'acide chlorhydrique pouvant de son côté exister en quantité normale, exagérée ou diminuée, on voit que neuf combinaisons sont susceptibles d'être observées et à la vérité nous les avons toutes rencontrées, sauf une.

Les indications thérapeutiques fournies par la teneur du suc gastrique en pepsine n'étant pas les mêmes[1] que celles fournies par sa teneur en acide chlorhydrique, on conçoit l'intérêt qu'il y aurait à classer les dyspepsies, au point de vue chimique, en tenant compte et de la pepsine et de l'acide chlorhydrique.

Le nombre des *types chimiques* de dyspepsie, à la vérité, serait élevé, puisqu'il ne serait pas de moins de neuf et qu'il y aurait lieu en outre de tenir compte dans chaque type du *degré* de la viciation chimique.

Cancer de l'estomac à forme thoracique. (N° 29.)

Il peut arriver qu'un cancer primitif de l'estomac donne naissance à un cancer secondaire du foie, suivi d'un cancer tertiaire pleuro-pulmonaire, et que les cancers

1. Certaines indications, du moins, ne sont pas les mêmes, telles celles de l'extrait gastrique et de la pepsine ou de l'acide chlorhydrique. Mais pour la plupart des autres médicaments, tels que, par exemple, le bicarbonate de soude, si on possède des notions sur leur action relativement à l'acide chlorhydrique, on n'en a aucune sur leur action relativement à la pepsine. De nombreuses expériences seraient à faire sur ce point comme d'ailleurs sur beaucoup d'autres touchant à la question d'une classification des dyspepsies fondée sur la teneur du suc gastrique en pepsine et acide chlorhydrique.

gastrique et hépatique demeurant latents, le cancer thoracique, au contraire, devenant apparent, on soit porté à considérer celui-ci comme primitif.

Nous avons relaté un fait de cet ordre observé en 1883 et récemment nous en avons rencontré un second exemple.

Dans les deux cas, les lésions thoraciques occupaient la base du poumon droit et la plèvre droite. Il est probable que si le cancer stomacal avait infecté le foie par la voie veineuse, celui-ci avait infecté les organes thoraciques par la voie lymphatique.

ENTÉRITES

Bactériologie du choléra nostras. (N°s 24, 55.)

Le choléra nostras n'est pas une maladie spécifique, relevant toujours du même micro-organisme. Le bacille courbe décrit par Finkler et Prior manque dans un grand nombre de cas.

Il en était ainsi dans plusieurs faits que nous avons observés soit avec Girode, soit avec Lion. Les recherches bactériologiques que nous avons entreprises à ce sujet ont montré nettement que le syndrome et les lésions du choléra nostras peuvent être déterminés par plusieurs micro-organismes et, en particulier, par le colibacille.

Dans un premier cas (choléra nostras foudroyant, mort neuf heures après le début des accidents), l'examen du contenu intestinal nous montra divers micro-organismes parmi lesquels prédominait d'une façon remarquable *un bacille droit*, de 4 à 5 μ de long, que l'on retrouvait sur des coupes de l'iléon, à la surface de la muqueuse érodée, dans les culs-de-sac glandulaires et dans l'épaisseur même de la muqueuse. Ce bacille liquéfiait rapidement la gélatine.

Dans deux autres cas terminés l'un par la mort au troisième jour, l'autre par la guérison malgré des phénomènes graves, l'examen et les cultures montrèrent la présence du *colibacille à l'état pur dans les selles*.

Dans un quatrième fait (choléra nostras prolongé avec complication pneumonique terminale), le liquide intestinal fut examiné cinq fois pendant la vie, une fois une heure après la mort, enfin à l'autopsie; six fois il donna *des cultures pures d'un colibacille* répondant absolument au type d'Escherich; une fois, avec le colibacille, existaient quelques rares colonies d'un coccus analogue au staphylocoque blanc mais ne liquéfiant pas la gélatine. Nous avons retrouvé le colibacille à *l'état de pureté* dans *le suc du foie, de la rate*, dans le *liquide céphalo-rachidien*, dans un *épanchement pleural* recueilli aseptiquement une heure après la mort. *Le suc du poumon droit hépatisé* recueilli, d'une part, deux jours avant la mort, à l'aide de la seringue de Pravaz, et, d'autre part, à l'autopsie, nous a donné, à côté du colibacille, le pneumocoque et le staphylocoque doré.

Le colibacille recueilli dans ce cas était très virulent pour différents animaux, cobayes, lapins, souris, même par simple ingestion (choléra nostras expérimental).

Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer la genèse du choléra nostras colibacillaire : ou bien le micro-organisme présent dans l'intestin est susceptible d'y acquérir des qualités pathogènes spéciales, ou bien il possède ces qualités au moment où il a été ingéré (auto-infection ou hétéro-infection). Dans notre dernier cas, la deuxième hypothèse est la plus probable, les accidents ayant succédé à l'ingestion pendant plusieurs jours de 3 à 4 litres d'eau de Seine.

Quoi qu'il en soit, ces faits démontrent que le colibacille est susceptible de présenter le mode spécial de virulence qui réalise cliniquement et anatomiquement le choléra nostras ; on pourrait, en particulier, invoquer ici les propriétés hypothermisantes de ses toxines. Notre dernier cas montre enfin que le choléra nostras n'est pas toujours la simple expression d'une maladie locale, d'une lésion de l'intestin ; mais que les germes qui en amènent la production peuvent envahir l'organisme et réaliser un nouveau type morbide, *le choléra infectant.*

Choléra nostras expérimental. (N° 55.)

Nous avons obtenu la production d'un *choléra nostras expérimental* typique chez le cobaye, par l'ingestion d'une culture en bouillon de *colibacille*, celui-ci provenant des selles riziformes d'un malade mort de *choléra nostras prolongé.* Deux cobayes, auxquels nous avons fait ingérer 2 centimètres cubes et demi d'un bouillon de 24 heures, sont morts au bout de 40 jours, très amaigris, après avoir présenté une diarrhée intense. A l'autopsie, l'intestin grêle offrait une teinte hortensia, un contenu d'aspect riziforme, des plaques de Peyer saillantes et congestionnées. La rate, le foie et les ganglions mésentériques étaient hypertrophiés. L'intestin grêle et le cæcum, le foie, la rate, l'urine, contenaient, *à l'état pur, le colibacille.*

Nous avons étudié l'action de ce colibacille cholérigène et d'un colibacille extrait des selles normales, comparativement chez deux cobayes de même poids, auxquels nous avons administré, pendant plusieurs jours de suite, les mêmes doses de cultures du même âge. Le cobaye qui ingéra le bouillon semé avec le bacille extrait des selles normales conserva tous les attributs de la santé ; l'autre, au contraire, dépérit très rapidement et succomba en 26 jours. Nous avons constaté chez ce dernier les mêmes lésions que précédemment et, en outre, vers la fin de l'iléon, un *ulcère lenticulaire.*

Chez un autre cobaye, préalablement laparotomisé, nous avons injecté directement dans la cavité intestinale 10 gouttes de bouillon cholérigène. L'animal a dépéri rapidement, cessant de manger et demeurant immobile ; néanmoins il a guéri au bout de quelques jours.

Il résulte de ces faits, que le bacille extrait des selles cholériques de notre malade possédait des propriétés pathogènes spéciales, véritablement cholérigènes. Il faut remarquer que ce colibacille répondait par tous ses caractères au type décrit par Escherich ; on peut en conclure que le colibacille est susceptible de présenter non seulement *des degrés très variés dans l'intensité de sa virulence*, mais encore *des modes très différents et très spéciaux de cette virulence*, entre autres *un mode cholérigène.*

Élimination des poisons par l'intestin. (N° 259.)

A propos d'un cas d'intoxication par le sublimé corrosif dans lequel les premières voies digestives, bouche, pharynx, œsophage, estomac, duodénum, étaient le siège de lésions notables correspondant à l'*action d'entrée* du poison, et dans lequel la dernière portion du petit intestin et le gros intestin tout entier offraient des lésions dues à l'*action de sortie* du poison plus considérables que les précédentes, la zone intermédiaire du tube digestif, le jéjunum et la plus grande partie de l'iléon étant demeurés intacts, nous avons examiné, avec notre interne Herscher, le rôle en pathologie et en toxicologie de l'*intestin comme organe d'élimination des substances toxiques.*

Cette question est assez complexe : d'une part, les substances qui sont susceptibles de s'éliminer par l'intestin, en le lésant, sont multiples, les unes inorganiques, les autres organiques. D'autre part, le siège des lésions, leur étendue, leur profondeur, leur aspect, sont variables ; c'est ainsi, qu'à ne considérer que leur topographie, tantôt elles occupent l'intestin tout entier, comme dans l'*arsenicisme*

et dans l'*urémie*, tantôt comme dans l'*intoxication par le sublimé* elles intéressent seulement la portion terminale du tube digestif.

Expérimentalement d'ailleurs, il est aisé de réaliser la production d'*entérites toxiques* par des injections hypodermiques, de divers sels métalliques, et nous avons montré nous-mêmes qu'avec les *toxines colibacillaires* on parvenait au même résultat.

NÉOPLASME DU PANCRÉAS

Adénocancer du pancréas avec cirrhose. (N° 29.)

Nous avons relaté une observation, la première à notre connaissance, qui prouve que, dans le pancréas comme dans le foie, peut se développer un type de néoplasme qui mérite la désignation d'*adénocancer avec cirrhose*.

Dans le fait qui nous occupe et dont les pièces nous ont été communiquées par notre ami Ménétrier, le pancréas était le siège, à la fois, d'une cirrhose et de nodosités néoplasiques; le foie avait été envahi secondairement et de plus il était en pleine dégénérescence graisseuse.

Les nodosités adénocancéreuses, tant celles du pancréas que celles du foie, avaient subi, du moins les plus volumineuses, un ramollissement central puriforme; elles étaient transformées en *kystes cancéreux* offrant l'aspect de la *noix de coco*.

De même que l'adénocancer du foie, l'adénocancer du pancréas, dont nous avons poursuivi l'étude histologique, était composé d'éléments cellulaires qui, dans leur morphologie, l'aspect de leur protoplasme et de leurs noyaux, leurs réactions colorantes enfin, rappelaient singulièrement les cellules originelles; de même que lui, il était formé d'éléments non groupés en des alvéoles, mais disposés en boyaux ou cylindres; comme lui encore, les nodosités auxquelles il avait donné naissance tendaient à l'enkystement, et s'enkystaient dès qu'un peu volumineuses; comme lui, enfin, ainsi que déjà nous l'avons indiqué, il coexistait avec une cirrhose de disposition annulaire.

Le pancréas et le foie qui possèdent une origine embryogénique commune et qui, sur de nombreux points, en pathologie, superposent leurs lésions, les superposent donc une fois de plus ici. C'est d'ailleurs uniquement par analogie avec l'adénocancer du foie que nous avons également donné au néoplasme étudié par nous dans le pancréas la désignation d'adénocancer. Nous tenons effectivement à faire observer que si le foie de l'homme se résout définitivement en trabécules, et si par suite, en ce qui le concerne, la disposition d'une néoplasie en boyaux ou cylindres est l'indice d'une évolution faiblement métatypique, pour ce qui est du pancréas, glande acineuse, une disposition identique pourrait donner lieu à une autre interprétation. Quoi qu'il en soit, à côté de l'épithéliome alvéolaire, il y a place dans le pancréas pour l'épithéliome trabéculaire, comme dans le foie, et l'épithéliome trabéculaire du pancréas possède les grands attributs histologiques de l'épithéliome trabéculaire du foie.

Épithélioma kystique du pancréas.

Le pancréas peut être le siège de kystes non parasitaires, qui ne relèvent aucunement, contrai-

rement à la théorie classique, d'un processus de rétention, mais qui, à la façon des kystes de l'ovaire, sont l'effet de l'évolution d'un épithélioma kystique. Avec notre ami Hartmann nous avons histologiquement étudié un fait, le premier, croyons-nous, qui permettait d'émettre ces vues nouvelles.

MALADIES DU FOIE

ANATOMIE NORMALE DU FOIE

Le foie de l'homme est une glande vasculaire. (N[os] 167, 245.)

Nous avons cru juste d'opposer à la conception du foie, *glande biliaire*, devenue classique à la suite des travaux de M. Sabourin, celle du foie, *glande vasculaire*.

Nous avons puisé nos arguments dans l'anatomie et la physiologie normales de l'homme, dans l'anatomie comparée et l'embryogénie, enfin dans l'anatomie pathologique.

Arguments tirés de l'anatomie normale. — Les cellules du foie, chez l'homme, groupées en trabécules, rayonnent, non pas autour des canaux biliaires, mais autour des veines centrales qui apparaissent ainsi comme les conduits excréteurs des divers systèmes de trabécules radiées ou lobules du foie. Les veines centrales donnent naissance aux fines veines sus-hépatiques, auxquelles ces lobules sont appendus comme les feuilles d'un arbre à leur pédicule. Enfin, les grosses veines sus-hépatiques se jettent dans la veine cave inférieure à laquelle le foie est si solidement fixé, qu'il faut, d'après M. Faure, une force d'au moins 35 kilogrammes pour l'arracher, alors que ses autres moyens d'attache se laissent rupturer aisément.

Arguments tirés de la physiologie normale. — Avant Claude Bernard, les sécrétions glandulaires internes étaient inconnues et le foie était exclusivement considéré par les physiologistes comme une glande biliaire. En réalité, la sécrétion biliaire du foie, ou sécrétion externe, n'a aucune importance au regard de sa sécrétion interne ou sanguine. Elle est à celle-ci, suivant une comparaison que nous aimons, parce qu'elle fait image, ce que, dans une usine à gaz, est à la fabrication du gaz celle du coke, des huiles lourdes et des matières colorantes : comme le gaz, impalpable, est évacué par une canalisation souterraine, dissimulée, la sécrétion sanguine du foie échappe à nos sens ; comme le coke, la sécrétion biliaire apparaît de prime abord. Et, de même que dans une usine, les déchets de la fabrication du gaz ne sont point inutilisés, de même, la bile, qui n'est guère elle aussi, sans doute, qu'un produit résiduel, est employée par l'organisme en vue d'actions physiologiques qui, d'ailleurs, ne sont pas encore clairement définies.

Arguments tirés de l'anatomie comparée. — Dans la série animale, le foie subit des variations anatomiques et fonctionnelles telles que *glande tubulée* et *digestive* au bas de l'échelle, puis *glande* à

la fois *digestive* et *sanguine* (hépato-pancréas), il devient d'une façon manifestement très prédominante chez les animaux supérieurs, à la suite de l'individualisation du pancréas, une *glande vasculaire sanguine* à sécrétion interne. Le porc est partout cité comme l'animal chez lequel la décomposition du foie en lobules hépatiques, c'est-à-dire sanguins, est la plus nette. Chez quelques vertébrés supérieurs, comme le phoque, ainsi que le professeur Brissaud et M. Sabourin l'ont montré, on retrouve bien une disposition tubulée du foie, qui rappelle celle des animaux inférieurs et l'on n'a pas manqué d'invoquer cette particularité à l'appui de la conception du lobule biliaire, mais il s'agit là d'un fait aberrant, si l'on peut s'exprimer ainsi, d'une véritable exception à la loi générale d'évolution qui ne saurait avoir aucune portée relativement à l'homme.

Arguments tirés de l'embryogénie. — L'évolution embryogénique copie et condense, ici comme partout, l'évolution que nous venons de noter dans la série des animaux.

Chez l'homme et les animaux supérieurs, le foie naît par un bourgeon de l'intestin moyen, se ramifie en glande tubulée, puis lobulée. Il est enfin remanié par les vaisseaux et définitivement orienté autour d'eux, représentant alors le type d'une glande vasculaire sanguine. Il se forme bien comme une glande tubulée ordinaire; mais on en pourrait dire tout autant du corps thyroïde, qui subit un remaniement secondaire par ses vaisseaux plus complet encore et ne possède pas de canal excréteur primitif. Tous deux sont des glandes vasculaires sanguines.

Arguments tirés de l'anatomie pathologique. — D'après M. Sabourin, sans la notion du lobule biliaire, l'anatomie pathologique du foie serait incompréhensible. Nous estimons, nous, au contraire, que l'anatomo-pathologiste doit toujours avoir présente à l'esprit la notion du lobule sanguin. C'est à cette notion qu'il devra l'interprétation de la plupart des lésions du foie : cirrhoses périlobulaires, dégénérescences cellulaires périlobulaires et centrolobulaires, tuberculoses périlobulaires, cancer secondaire, etc.: seules, l'inversion lobulaire et l'hépatite nodulaire réclament, pour être comprises, la notion complémentaire de l'état anatomique du foie chez les animaux inférieurs et de son mode de développement embryogénique chez l'homme. Lorsque l'inversion lobulaire est une réalité et non pas une simple apparence, comme dans le foie cardiaque, elle tient, de même que l'hépatite nodulaire, à ce que l'organe a gardé souvenir de son origine et prouve que certains processus pathologiques sont susceptibles de faire reparaître en lui des dispositions embryologiques ou ataviques; mais là s'arrêtent les déductions que l'on est en droit de tirer de ces faits.

PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DU FOIE

Nous avons poursuivi un certain nombre de recherches de physiologie normale et pathologique dont les résultats viennent à l'appui de nos vues sur la véritable place qu'il convient d'assigner au foie parmi les glandes.

Fonction adipopexique du foie. (N° 245.)

Avec notre interne Carnot, nous avons expérimentalement étudié, par des procédés histo-chimiques, la fixation et la transformation des graisses par le foie.

Nous injections, soit dans la veine porte, soit dans les veines périphériques, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, des graisses émulsionnées, des huiles additionnées de bile ou de carbonate de soude, des savons, et sacrifiions les animaux en série de quelques minutes à quelques jours après l'injection.

Le plus souvent, le foie, lorsque l'injection avait été copieuse, apparaissait congestionné, luisant à la coupe, et laissait sourdre, à la surface de section, un liquide huileux tachant le papier et surnageant sur l'eau. La substance injectée avait donc été retenue en masse par le foie.

Si l'on injecte, par une veine mésaraïque, une certaine quantité de lait, le foie, après quelques heures, et même au bout de trois ou quatre jours, laisse écouler, à la coupe, un liquide blanc, opalescent, qui contient les graisses émulsionnées du lait; on voit ainsi sourdre le lait accumulé dans le foie.

Lorsque les quantités de graisse ou d'huile injectées sont faibles, on peut suivre au microscope, après l'action de l'acide osmique, les transformations des corpuscules graisseux. On les voit alors retenus dans les capillaires hépatiques le long des parois qu'ils tapissent d'une mince couche ininterrompue. Puis on voit très nettement de fins corpuscules graisseux à l'intérieur des cellules endothéliales; celles-ci en sont, parfois, absolument bourrées; enfin, au bout de quelques heures, des gouttelettes de graisse, toujours fines, apparaissent dans les cellules hépatiques; elles augmentent progressivement de nombre et se fusionnent alors, en constituant des masses de plus en plus considérables.

Cette localisation cellulaire des graisses dure un temps variable, suivant la quantité injectée; puis on voit, après quelques jours, le volume et le nombre des grains noirs diminuer, et finalement on n'en retrouve plus, après dix jours environ, que quelques-uns, en train de disparaître à leur tour. A ce moment nous avons vainement cherché par l'iode à mettre en lumière une augmentation du glycogène, produite aux dépens des graisses disparues.

Non seulement la graisse émulsionnée est arrêtée par le foie et absorbée par les cellules endothéliales, puis par les cellules hépatiques, mais aussi les éléments de décomposition des graisses y sont également fixés. Nous avons fait, avec les savons, des injections analogues et recherché la graisse, par l'acide osmique, dans les cellules hépatiques. Nous avons en partie retrouvé les mêmes faits.

Le plus souvent une certaine quantité de graisse est éliminée par les parois de la vésicule biliaire.

L'accumulation et la transformation des graisses par le foie sont ainsi démontrées directement. Jusque-là, on ne connaissait le rôle du foie, à cet égard. que dans quelques cas particuliers, comme pendant la grossesse et la lactation ou dans la pratique industrielle de l'engraissement des volailles.

La *fonction adipopexique du foie* paraît du reste s'exercer bien davantage chez certains animaux où s'accumulent dans le foie des réserves de graisse qui subviennent à leur nutrition pendant l'hiver. Chez les poissons, le foie nous a souvent paru complètement imprégné de matières grasses (huile de foie de morue).

Le rôle du foie, à cet égard, est moindre chez l'homme, parce que la majeure partie des matières grasses, d'origine intestinale, évite la traversée du foie en passant par le canal thoracique, mais il n'en est pas de même des savons.

Il s'agit donc là d'un processus général comparable à la fonction glycogénique et qui est d'autant plus intéressant en pathologie que l'on connaît davantage les surcharges et les dégénérescences graisseuses du foie.

Fonction indopexique du foie. (N°s 165, 189, 204, 245.)

Indicanurie physiologique. — On sait qu'il existe une *indicanurie physiologique* et que, d'après Jaffé, l'urine totale des 24 heures renferme de 4 milligr. 5 à 17 milligr. 5

d'indoxylsulfate de potasse. Avec Weil, nous avons repris l'étude de cette indicanurie chez 10 individus sains, dont les urines étaient fractionnées de deux en deux heures. Malgré la grande sensibilité de la méthode employée par nous, l'urine de 4 sujets semblait exempte d'indican; chez les 6 autres, l'urine en contenait des traces minimes, soit seulement pendant les périodes digestives, soit pendant toute la journée, mais avec augment après les repas.

Indicanurie pathologique. — L'*indicanurie pathologique* est à l'indicanurie physiologique, négligeable pour ainsi dire, ce que la glycosurie pathologique est à la glycosurie normale. Chez certains sujets, on peut constater et doser dans l'urine une quantité plus ou moins considérable d'indican. Il en est ainsi notamment chez ceux qui sont atteints de désordres intestinaux avec constipation ou diarrhée et formation, sans doute, d'une quantité exagérée d'indol dans l'intestin.

Existe-t-il, à côté de l'*indicanurie intestinale, une indicanurie hépatique* et l'indicanurie aurait-elle ainsi une double signification? A côté de l'indicanurie due à un excès de formation d'indol dans l'intestin, conviendrait-il de faire une place à une indicanurie par non-arrêt de l'indol au niveau du foie? L'indicanurie pourrait-elle être un nouveau signe d'insuffisance hépatique? Le foie posséderait-il une *fonction indopexique*?

Nous avons apporté des arguments d'ordre pathologique à la solution de cette question.

Nous avons montré que chez certains sujets, exempts de tout trouble intestinal et atteints par contre de désordres hépatiques, l'indicanurie pouvait s'associer à la glycosurie alimentaire ou expérimentale, à l'hypoazoturie et à l'urobilinurie et disparaître comme ces divers signes d'anhépatie fonctionnelle sous l'effet de l'opothérapie hépatique.

Nous avons montré aussi que l'indicanurie pouvait se présenter comme le signe le plus précoce de l'insuffisance hépatique. A cet égard, nous avons relaté un fait pour ainsi dire schématique et d'une signification très précise : il s'agissait d'un tuberculeux dont l'appétit était conservé, dont les fonctions gastro-intestinales semblaient s'exécuter normalement, mais dont le foie était augmenté de volume; aucun signe d'insuffisance hépatique n'existait, mais on pouvait constater une très notable indicanurie; sous l'action de l'extrait de foie, celle-ci disparut, puis revint après sa cessation; sur ces entrefaites le malade mourut subitement; or, à l'examen macroscopique et histologique, l'intestin se montra sain, alors que le foie avait commencé à subir un certain degré de dégénérescence graisseuse.

Indicanurie expérimentale. — Chez les sujets normaux, il est très facile d'amener une *indicanurie expérimentale* : il suffit d'administrer de l'indol en pilules par la voie

buccale ou par la voie rectale en suppositoires. Après l'administration de 1 milligramme d'indol, l'indicanurie est presque imperceptible; après l'administration de 2 milligrammes, elle est nette déjà; après celle de 5 milligrammes, elle est aussi marquée qu'elle peut l'être à l'état pathologique; elle apparaît au bout d'une heure, à son maximum après deux à quatre heures, et disparaît peu à peu au bout de six à dix heures. Nous sommes là très loin des chiffres de M. Petitpas, qui aurait dû administrer des doses de 0 gr. 50 à 1 gr. 25 d'indol pour amener l'indicanurie. Mais quel indol a employé M. Petitpas, qui manifestement a commis la regrettable confusion de l'indican urinaire avec l'indican des plantes?

Quoi qu'il en soit, nos expériences établissent que *si* le foie possède la propriété de fixer l'indol de provenance intestinale, comme inclineraient à le faire penser certains faits pathologiques, il est adapté à en fixer seulement une proportion strictement déterminée, si bien que, celle-ci dépassée, l'indoxylsulfate de potasse se montre dans l'urine.

Fonction bactériopexique et bactéricide du foie. (Nos 17, 61, 245, 248.)

Lorsque, comme nous l'avons fait pour la première fois, avec Lion, on injecte des bacilles tuberculeux dans les veines mésaraïques d'un animal, celui-ci succombe avec des lésions exclusivement bornées au foie, à la rate et à la moelle des os, les autres organes, poumons, reins, etc., demeurant indemnes. Il en est de même lorsque, comme dans les expériences de M. Yersin, l'injection est pratiquée dans les veines périphériques.

Le foie, la rate et la moelle osseuse représentent donc de véritables filtres, soit que le calibre de leurs capillaires soit plus étroit que celui des autres viscères et tissus, soit que les éléments cellulaires qui constituent la paroi de ces capillaires possèdent une propriété de fixation particulière pour les bactéries.

Dans le foie, les bacilles de Koch s'arrêtent à la périphérie des lobules hépatiques, les capillaires étant plus larges à ce niveau, disposés qu'ils sont en entonnoir entre les trabécules cellulaires comme entre les rais d'une roue les intervalles qui les séparent.

C'est là que le microscope, après l'inoculation, les montre disposés en file ou en faisceaux. Leur apparence ne se modifie pas jusqu'au quatrième jour. Ils se multiplient alors, engendrent des colonies qui deviennent plus nombreuses les jours suivants, et, le septième jour, commencent à naître les tubercules.

Ce n'est pas ici le lieu de discuter le mode de développement de ceux-ci. Faisons remarquer seulement que dans le foie *humain*, les tubercules ne prennent qu'exceptionnellement de grandes dimensions : presque toujours ils restent microscopiques ou deviennent à peine visibles à l'œil nu; ils ne prennent jamais la même importance que dans les reins par exemple; faisons remarquer, d'autre part, que les tubercules

affectent dans le foie une forme folliculaire accomplie et que les bacilles très souvent y disparaissent, et ainsi, nous aurons mis en relief, à côté de la *fonction bactériopexique* du foie, un cas particulier de sa *fonction bactéricide*.

Fonction cytopexique du foie. (N° 19.)

Le foie se comporte vis-à-vis des cellules cancéreuses migratrices comme vis-à-vis des bactéries. Il les arrête au passage, les empêchant de pénétrer dans les veines sus-hépatiques et de là dans la circulation générale.

Nous avons observé dans la pathologie humaine plusieurs faits qui témoignent de cette *fonction cytopexique* du foie et nous en avons relaté, en détail, un, qui a la valeur d'un fait expérimental.

Il s'agissait dans ce cas d'un malade qui était atteint d'un cancer primitif de l'estomac et d'un cancer secondaire du foie. Le foie examiné histologiquement, après coloration au picrocarmin, montrait dans de nombreux capillaires radiés des cellules cancéreuses dont la coloration rose tranchait sur la teinte jaune brunâtre des travées hépatiques. Ici, les cellules cancéreuses étaient en petit nombre, oblitérant simplement la lumière des capillaires et laissant les travées hépatiques incomprimées; là, elles étaient plus nombreuses, distendant la lumière des capillaires et aplatissant les trabécules hépatiques; ici enfin, l'hypergenèse des éléments cancéreux était telle, que les cellules hépatiques, tassées, se pigmentaient, s'atrophiaient, se fragmentaient et disparaissaient, laissant pour tout reliquat leur noyau ou quelques granulations. A la périphérie des lobules, les ramifications de la veine porte contenues dans les espaces et les veinules qui en partent pour donner naissance aux capillaires radiés apparaissaient oblitérées par des cellules cancéreuses. L'estomac examiné d'autre part, au microscope, laissait apercevoir de nombreux vaisseaux, veines et artères envahis par le cancer. Enfin, nous avions eu l'idée de rechercher dans le sang de la veine porte, à l'autopsie, la présence d'éléments cancéreux et nous avions obtenu une constatation positive.

Le rôle cytopexique du foie se dévoilait donc ici nettement. Les cellules cancéreuses qui avaient pénétré dans les racines intra-stomacales de la veine porte avaient été apportées au foie : les unes, trop volumineuses, s'étaient fixées à la périphérie des lobules; les autres, de moins grande taille, avaient pénétré dans les capillaires intralobulaires et s'étaient avancées plus ou moins loin, selon leur diamètre; enfin, les plus exiguës étaient arrivées jusqu'à la veine centrale où elles s'étaient arrêtées. Il est probable que non seulement les capillaires radiés ont une forme conique, comme nous l'avons indiqué ci-dessus, mais qu'encore leur embouchure interne, c'est-à-dire centro-lobulaire, est particulièrement étroite, car les veines centrales des lobules ne contenaient pas de cellules cancéreuses et aucune nodosité néoplasique ne s'était développée dans les poumons.

Quoi qu'il en soit, les emboles cancéreux avaient ainsi donné naissance à une thrombose capillaire carcinomateuse; les éléments cancéreux migrateurs s'étaient accumulés en arrière de l'obstacle créé dans les capillaires jusque dans les veines péri- et prélobulaires, d'où une thrombose veineuse carcinomateuse. Et alors, dans tous les

points où ils s'étaient arrêtés, les éléments néoplasiques s'étaient mis à pulluler avec activité, engendrant des nodosités néoplasiques secondaires.

De même qu'il possède une faculté bactériopexique, le foie possède donc un pouvoir cytopexique. Celui-ci d'ailleurs n'est nullement doublé d'une vertu *cytocide*, si bien que l'arrivée des cellules cancéreuses dans le foie est suivie de la genèse de nodosités néoplasiques qui, à leur tour, pourront donner naissance à des embolies spécifiques génératrices du cancer; mais du moins, auparavant, le foie aura-t-il protégé un temps l'organisme contre la diffusion des cellules néoplasiques infectantes.

TROUBLES FONCTIONNELS DU FOIE

(Nos 119, 152, 186, 195, 200, 201, 205, 224, 245.)

Comme les fonctions glandulaires en général, les fonctions du foie peuvent être amoindries ou exagérées. De l'amoindrissement des fonctions résulte l'insuffisance hépatique, petite ou grande, qui a été ces dernières années l'objet de nombreux travaux. Bien que Claude Bernard déjà en ait admis la possibilité, l'hyperfonctionnement hépatique est au contraire beaucoup moins connu; c'est à prouver l'existence de cet hyperfonctionnement et à étudier ses conséquences que nous nous sommes récemment appliqués dans divers travaux.

Pour désigner ces deux troubles opposés des fonctions du foie nous avons proposé, par analogie avec les autres termes employés en médecine, les noms d'*anhépatie* et d'*hyperhépatie*. Sans doute le mot d'anhépatie ne doit pas être pris à la lettre; ainsi entendu, il désignerait seulement la grande insuffisance hépatique; nous l'avons employé parce qu'il nous a paru plus bref et plus expressif que le terme d'*hypohépatie*. Enfin nous avons proposé le nom de *parhépatie* pour désigner la viciation possible des fonctions du foie; mais c'est tout au plus si l'on peut en entrevoir actuellement l'existence; elle semble prouvée notamment par l'apparition des pigments biliaires anormaux dans le sérum et dans l'urine dès qu'il y a trouble d'excrétion biliaire ou sanguine du foie, sans qu'il y ait à proprement parler insuffisance.

La division des troubles fonctionnels du foie en anhépatie et hyperhépatie n'a pas qu'une importance théorique. Outre qu'elle éclaire la pathogénie de certains cas de diabète sucré et par suite leur traitement, on peut en tirer d'importantes conclusions de pronostic. Suivant, en effet, que, dans une affection du foie, il y a anhépatie ou hyperhépatie, le pronostic est très différent, sans compter que celui des maladies intercurrentes comme l'érysipèle ou la pneumonie est lui-même fort dissemblable.

Anhépathie.

Notre contribution personnelle à l'histoire de l'anhépatie consiste surtout dans l'étude de la petite insuffisance hépatique. Aux signes déjà connus (hypoazoturie, urobilinurie, glycosurie alimentaire), qui traduisent son existence, nous avons ajouté l'indicanurie qui, dans certains cas, fut le signe révélateur d'une insuffisance hépatique légère.

Nous avons montré que cette insuffisance hépatique légère pouvait être permanente ou passagère; compatible avec un état de santé satisfaisant, souvent latente, elle a besoin d'être recherchée systématiquement pour être mise à jour. C'est grâce à de telles recherches, que nous avons pu déceler une *insuffisance hépatique fonctionnelle passagère pendant la colique hépatique*, et que nous avons prouvé le rôle de l'insuffisance hépatique à l'origine de toute une série de cas de diabète, constituant le *diabète sucré par insuffisance chronique du foie* ou *diabète par anhépatie.*

L'anhépatie fonctionnelle peut se traduire par une déchéance simultanée de toutes les fonctions du foie : fonction biliaire, fonction glycogénique, fonction indopexique, fonction antitoxique et uréogénique. Mais il n'est pas rare d'observer des *anhépaties dissociées*, une ou plusieurs des fonctions du foie étant diminuées, alors que les autres sont normales ou même exagérées. C'est ainsi que nous avons signalé l'*indicanurie comme symptôme isolé d'insuffisance hépatique.* De même le trouble du fonctionnement hépatique peut se traduire seulement soit par l'abaissement de l'urée urinaire, ou par la glycosurie alimentaire et expérimentale. Dans ce dernier cas, il peut exister de ce fait un véritable diabète, répondant au type du diabète par anhépatie. Plus souvent, d'ailleurs, on observe, parallèlement, dans ce diabète, les autres signes de l'insuffisance hépatique.

Diabète par anhépathie.

Ce type de diabète, que nous avons décrit avec Weil en 1899 et dont nous avons depuis avec Lereboullet étudié un grand nombre d'exemples, se caractérise essentiellement par l'existence, à l'état permanent, d'un syndrome urinaire, analogue à celui que nous avons constaté de façon passagère dans la colique hépatique et qu'on peut rencontrer aussi au cours d'états infectieux divers. Ce syndrome est formé par la réunion d'une glycosurie, en général peu marquée et à maxima alimentaires nettement accentués, d'une hypoazoturie plus ou moins prononcée, d'une urobilinurie et d'une indicanurie variables, mais assez constantes. Ces signes traduisent l'insuffisance du foie; une autre preuve en est donnée par l'action favorable de l'extrait hépatique.

Sans doute, avant nous, d'autres auteurs avaient invoqué l'insuffisance hépatique

comme une cause possible soit du diabète sucré dans son ensemble, soit de certaines de ses formes, mais aucun n'en avait apporté la preuve et n'avait réussi à constituer à ce diabète un syndrome urinaire particulier et une physionomie clinique spéciale. Dès la découverte de la fonction glycogénique du foie, ont été épuisées toutes les *théories hépatiques du diabète* possibles; les uns ont incriminé l'insuffisance hépatique, d'autres comme Claude Bernard l'hyperfonctionnement, d'autres enfin les deux mécanismes. Il y avait à cela, à la vérité, fort peu de mérite; le difficile était d'apporter la preuve de la justesse de la théorie, et, lorsque les deux mécanismes étaient invoqués, d'indiquer en outre les caractères auxquels il était possible de distinguer un diabète de l'autre. Eh bien, il n'est pas injuste de dire qu'à cet égard tout était à faire.

Le rythme de la glycosurie, dans le diabète par anhépatie, est très caractéristique, surtout quand on réduit l'alimentation du malade à deux repas, en supprimant le petit déjeuner. Au plus faible degré, la glycosurie ne se montre qu'après le repas du soir. Ensuite elle apparaît après chaque repas, étant plus accentuée après le dîner et faisant défaut pendant les périodes de jeûne. Enfin, à son plus haut degré, la glycosurie devient continue, mais avec un double maximum, le premier pendant les deux ou trois heures qui suivent le déjeuner, le second, plus marqué, après le dîner. La totalité du sucre émis dans les 24 heures n'est jamais considérable, souvent on n'en constate que quelques grammes, rarement on en trouve plus de 40 à 50 grammes; cela se conçoit aisément, étant donné que le foie ne fabrique pas le sucre que l'on retrouve dans l'urine, mais le laisse passer, qu'il n'y a jamais une insuffisance absolue du foie, et que la quantité de sucre ingérée par le malade n'est jamais très considérable.

D'ailleurs, lorsque le diabète par anhépatie, après traitement, ne s'accompagne plus d'aucune glycosurie, il suffit de pratiquer l'*épreuve de la glycosurie expérimentale* pour voir l'élimination de sucre apparaître en quantité marquée, dès la deuxième heure, et suivre la même marche que lors d'insuffisance hépatique avec lésions matérielles du foie.

La quantité d'urée est assez faible, 15 à 20 grammes par 24 heures. Parfois elle est plus élevée, atteint 25 grammes et plus, mais, le malade étant alors un fort mangeur, le chiffre de l'urée semble néanmoins au-dessous de la normale. Enfin, dans quelques cas, le taux de l'urée peut être surélevé; ce fait pourrait étonner, si l'on n'avait observé, pour d'autres organes, d'autres dissociations fonctionnelles analogues. L'acide urique est en général augmenté. L'indicanurie et l'urobilinurie sont fréquentes. Enfin la polyurie est relativement peu accusée, la quantité d'urine ne dépassant pas d'ordinaire 1500 à 2000 grammes.

On peut constater des modifications légères et variables du volume et de la consistance du foie, mais les grands symptômes de la pathologie hépatique manquent. L'habitus général est celui des arthritiques.

Si les signes cardinaux du diabète sont en général absents (polyurie, polydipsie,

polyphagie, autophagie), la plupart de ses complications peuvent s'y rencontrer (gingivite expulsive, troubles nerveux, anthrax, furoncles, cataracte, etc.), si bien que cette forme clinique constitue bien un véritable diabète et non une simple *glycosurie alimentaire*.

La marche est assez particulière. Ce diabète est curable, rarement de façon spontanée, mais toujours par le traitement. Il est susceptible de devenir intermittent ou fruste, comme de renaître sous l'influence de divers incidents pathologiques. Les conséquences graves du diabète s'y voient rarement; les malades ne succombent ni aux gangrènes, ni au coma; ils sont pourtant quelquefois touchés par la tuberculose. Le plus souvent ils meurent avec leur diabète, non de leur diabète. On ne peut fixer une durée même approximative à cette affection. Le pronostic n'en est pas très grave, d'autant qu'elle est amendable par le traitement opothérapique, et que le régime lacté, le régime de Bouchardat, la cure de Vichy donnent également de bons résultats.

Très fréquent, le diabète par anhépatie s'observe surtout chez l'homme et chez l'homme âgé. Au point de vue étiologique, nous avons pu assez souvent trouver, sinon la cause réelle de ce diabète, du moins le moment pathologique de l'apparition du syndrome. Ce fut chez les uns une crise de colique hépatique, chez d'autres une grippe, une fièvre typhoïde, une pneumonie, un érysipèle qui mirent le diabète en évidence; nous l'avons vu aussi survenir du fait de la grossesse.

L'anatomie pathologique n'éclaire guère sur la genèse de l'affection. Les autopsies que nous avons faites ne nous ont révélé que de banales lésions d'artério-sclérose hépatique, ou de dégénérescence graisseuse insignifiante des cellules.

Aussi pourrait-il sembler illogique d'invoquer ici l'insuffisance hépatique, alors que dans certaines maladies du foie où elle est cliniquement et anatomiquement plus évidente, le diabète fait défaut. Mais dans les cas de cet ordre il s'agit à l'ordinaire de malades profondément atteints, mangeant peu, et chez lesquels manque dans les aliments la matière première indispensable à la production de la glycosurie. Vient-on à faire manger copieusement ces malades, lorsqu'ils ne sont pas trop cachectiques, comme nous l'avons fait à maintes reprises, et l'on voit, comme dans l'épreuve de la glycosurie expérimentale, le sucre apparaître dans les urines digestives et l'ébauche du diabète par anhépatie se constituer. Si donc l'on n'observe pas plus souvent le diabète chez les sujets atteints de cirrhose atrophique ou de toute autre maladie entraînant l'insuffisance hépatique, c'est en raison de la faible alimentation de ces malades, et de la petite quantité de sucre éliminée qui passe inaperçue dans la totalité des urines, mais peut être mise en évidence par l'examen fractionné. Il faut enfin remarquer que l'insuffisance hépatique, souvent récente dans son apparition, ne laisse pas au diabète le temps de se constituer, car elle entraîne en général rapidement la mort du sujet qui en est atteint, à l'inverse du diabète par anhépatie où l'insuffisance chronique du foie est compatible avec une très longue survie.

En résumé, l'anhépatie chronique peut donc amener l'apparition d'un diabète léger, caractérisé par l'émission prédominante ou exclusive du sucre dans les périodes digestives. Ce diabète peut survenir au cours d'une affection chronique du foie (cirrhose), entraînant l'insuffisance de la cellule hépatique. Il peut s'observer passa-

gèrement, lorsqu'à la suite d'une colique hépatique, par exemple, il y a arrêt inhibitoire des fonctions du foie. On le rencontre enfin et surtout lors d'anhépatie chronique purement fonctionnelle, sans lésions macroscopiques et microscopiques du foie.

Hyperhépatie.

A côté des troubles du foie par défaut de fonctionnement, nous avons contribué à individualiser d'autres troubles non moins intéressants, par excès de fonctionnement, par *hyperhépatie*. Ces notions découlent principalement de l'étude récente de certaines cirrhoses biliaires et de certains diabètes.

De même qu'elle peut être isolément insuffisante, chaque fonction hépatique peut être isolément exagérée et l'on peut aussi rencontrer uniquement l'hyperazoturie ou l'hypercholie, l'hyperglycogénie ou l'hypersidérosie.

Dans d'autres cas toutes les fonctions du foie, ou au moins plusieurs d'entre elles, sont simultanément exagérées. Dans certains faits de *cirrhose hypertrophique biliaire* que nous avons étudiés cliniquement et anatomiquement avec notre interne Lereboullet, nous avons pu saisir nettement l'hyperhépatie totale. Cliniquement, outre l'*hyperbiligénie* évidente, nous avons souvent constaté l'*hyperazoturie* (39 grammes, 43 grammes et plus par 24 heures); l'*hyperglycogénie* a été prouvée par l'étude de la glycosurie alimentaire qui a mis en lumière *l'exagération du pouvoir fixateur du sucre par le foie*, 250 et 300 grammes de glucose n'entraînant, après ingestion, aucun passage de sucre dans l'urine. Ces faits nous ont amenés à distinguer l'*hyperhépatie glycogénique de fixation* et l'*hyperhépatie glycogénique de production*, seule accompagnée de glycosurie. Enfin anatomiquement nous avons constaté, en même temps que l'hypertrophie considérable du foie, une hyperplasie très nette portant sur les cellules hépatiques et les canalicules biliaires. Toutes ces constatations plaident donc en faveur de l'hyperhépatie, qui explique bien d'ailleurs la marche parfois si longue de cette variété de cirrhose.

De même l'étude du fonctionnement hépatique dans les *cirrhoses pigmentaires* nous a menés avec Castaigne et Lereboullet à y admettre l'hyperhépatie : elle est prouvée par l'hypertrophie du foie, l'hypersidérose, l'hyperazoturie, l'hyperglycémie.

Enfin dans certaines cirrhoses alcooliques hypertrophiques avec ou sans diabète, on peut aussi mettre en évidence l'hyperhépatie.

A côté de ces cas où l'hyperhépatie s'accompagne de lésions du foie, il en est d'autres où, avec ou sans hypertrophie simple de l'organe, il y a hyperhépatie fonctionnelle, se traduisant par un type spécial de diabète que nous avons désigné sous le nom de *diabète par hyperhépatie*.

Dans tous ces cas l'hyperfonctionnement peut provenir d'une augmentation de volume de l'organe

et de la création de nouvelles unités cellulaires; il peut résulter, plus simplement, de la suractivité de chaque cellule, qui, à l'état normal, est loin de fournir un travail maximum et qui est capable de produire un travail bien supérieur au travail habituel.

Du reste le problème de l'hyperfonctionnement se pose pour bien d'autres organes que le foie et bien d'autres troubles morbides que le diabète; pour la glande thyroïde et le goitre exophtalmique, pour le rein et certaines polyuries essentielles, pour le pancréas et certaines hyperplasies pancréatiques, pour l'estomac et certaines hyperpepsies.

Diabète par hyperhépatie.

Après avoir fixé les caractères du diabète par anhépatie, nous nous sommes appliqués de même, à l'occasion d'une série de faits étudiés avec Lereboullet ces deux dernières années, à prouver l'existence d'un *diabète par hyperhépatie*.

Ces recherches, dont nous n'avons publié jusqu'à présent que les principaux résultats, nous ont montré que, comme le diabète par anhépatie, le diabète par hyperhépatie pouvait exister avec ou sans lésions du foie. Les cas où il y a une maladie du foie qui commande le diabète et en règle l'évolution, et où nous avons nettement constaté l'hyperfonctionnement hépatique, nous ont permis d'invoquer le même mécanisme dans d'autres cas où la lésion hépatique n'existe pas, mais où les symptômes sont les mêmes et se retrouvent avec les caractères que nous allons résumer rapidement.

Ici la glycosurie est beaucoup plus marquée en général que dans le diabète par anhépatie, variant d'ordinaire entre 100 et 150 grammes par 24 heures, pouvant atteindre 600 grammes et plus. L'*examen fractionné* des urines montre, comme dans le diabète par anhépatie, des variations assez grandes dans le taux horaire du sucre émis, et l'influence certaine de l'alimentation. Mais *les maxima s'observent a des heures très éloignées des repas*, en général 4 à 5 heures et plus après ceux-ci; le maximum qui suit le dîner est en général plus élevé que celui qui suit le déjeuner, si bien que c'est dans la nuit ou même vers le matin que la plus grande quantité de sucre est éliminée. En général on n'observe pas d'ailleurs de maxima et de minima aussi tranchés que dans le diabète par anhépatie.

Parallèlement au chiffre élevé du sucre, on constate souvent un notable degré d'azoturie. Nous avons trouvé fréquemment 40 à 60 grammes d'urée par 24 heures, et parfois de plus 100 grammes. Mais il n'en est pas toujours ainsi et nous avons quelquefois noté une dissociation à ce point de vue des fonctions glycogénique et azoturique.

Dans nos faits, *nous n'avons jamais constaté les signes de l'insuffisance hépatique* et la *glycosurie expérimentale*, lorsque nous en avons fait l'épreuve, a donné des résultats tout différents de ceux qu'on obtient dans l'anhépatie, sans passage immédiat du sucre ingéré, mais avec élimination tardive d'une quantité de sucre beaucoup plus considérable que normalement, ce qui semble indiquer une formation plus abondante

de sucre par le foie, sous l'influence d'un excès d'apport. Enfin une autre épreuve donne souvent des résultats très caractéristiques : c'est l'emploi de l'extrait hépatique qui ici, comme nous l'avons maintes fois remarqué, fait souvent augmenter la glycosurie, ou du moins ne la diminue pas.

A côté de ces caractères tirés de l'examen des urines, d'autres éléments de diagnostic peuvent être fournis par l'*examen objectif du foie* qui est souvent augmenté de volume, mais, en dehors des cas où il y a cirrhose coexistante, non modifié dans sa consistance et dans sa forme.

A part ces symptômes, les autres signes objectifs sont variables et l'habitus général est loin d'être toujours le même. La multiplicité des éléments étiologiques qui peuvent intervenir pour provoquer l'hyperhépatie explique la variété des symptômes et de l'évolution clinique suivant des malades.

C'est ainsi que nous avons pu rapporter à l'hyperhépatie le diabète qui accompagne les *cirrhoses pigmentaires*, en nous basant tant sur des faits cliniques que sur l'expérimentation et l'anatomie pathologique. Ces recherches montrent, en effet, que les cellules hépatiques infiltrées de rubigine peuvent avoir un fonctionnement normal et même exagéré. Dans les cirrhoses pigmentaires le diabète loin d'être l'agent producteur de la cirrhose est sous la dépendance de celle-ci et dû à l'hyperfonctionnement hépatique.

C'est également l'hyperhépatie qu'il faut selon nous admettre dans les cas de *cirrhose alcoolique hypertrophique* avec diabète. Souvent alors la cirrhose appartient au type de la cirrhose hypertrophique alcoolique anascitique. Notre interprétation du diabète se base ici sur l'hypertrophie de l'organe, l'évolution parallèle de la glycosurie et de l'affection hépatique, le taux relativement élevé de l'urée, les analogies entre ces faits et ceux de la cirrhose pigmentaire.

Nous avons aussi pu suivre certains cas de *cirrhose biliaire hypertrophique*, avec diabète, léger il est vrai, mais où l'hyperhépatie nous a été révélée par divers indices assez probants.

Il en était enfin vraisemblablement de même dans une observation de *cirrhose tuberculeuse* partielle que nous avons publiée avec Castaigne.

Il résulte de tous ces exemples que le diabète par hyperhépatie peut se rencontrer au cours d'importantes lésions du foie, si la cellule hépatique n'est pas altérée, et si, comme dans nos observations, il y a au contraire hyperplasie et hypertrophie du parenchyme.

A côté de ces faits, il en est d'autres que nous avons interprétés et groupés à la lumière de ceux-ci, et dans lesquels le diabète, s'il peut s'accompagner d'hypertrophie du foie, ne coexiste pas avec des lésions constituées.

Parmi eux, nous avons distingué ceux où le diabète, *fréquemment héréditaire*, a l'allure d'un *diabète constitutionnel*, ne s'accompagnant malgré l'intensité de la

glycosurie d'aucun trouble de l'état général. Il évolue pour ainsi dire indéfiniment, pouvant diminuer, au moins temporairement, sous l'influence des maladies accidentelles. En regard de ces cas se placent ceux où le diabète a une évolution rapidement fatale, analogue au *diabète maigre* pancréatique, mais sans lésions pancréatiques.

Le trouble fonctionnel du foie paraît alors primitif, et l'on ne trouve, en dehors de lui, aucune cause au diabète. Mais il est d'autres faits où des causes nettement appréciables interviennent pour provoquer l'hyperfonctionnement hépatique et par suite le diabète.

C'est ainsi que nombre de *diabètes dits nerveux* (où d'ailleurs l'hypertrophie du foie est souvent notée) nous semblent s'expliquer par l'hyperfonctionnement hépatique dû à l'influence nerveuse. Parmi eux nous avons fait une place spéciale au *diabète associé à l'acromégalie*, dans lequel on constate cliniquement une hyperazoturie et une glycosurie considérables, et anatomiquement un véritable gigantisme du foie sans lésions microscopiques.

Les *diabètes traumatiques*, s'ils peuvent parfois être la conséquence de l'inhibition fonctionnelle du foie, semblent aussi dus souvent à l'excitation fonctionnelle, qui, temporaire ou définitive, amène un diabète passager ou permanent.

Enfin certains diabètes ont bien à leur origine une *lésion pancréatique*, mais celle-ci paraît n'exercer une influence qu'en provoquant l'hyperfonctionnement du foie.

Le diabète par hyperhépatie a donc une étiologie complexe, et bien des facteurs peuvent intervenir pour le provoquer. Les symptômes par lesquels il se traduit sont cependant assez constants pour lui donner une physionomie spéciale qui permet de l'opposer au diabète par anhépatie. Il ne subit pas les mêmes influences que celui-ci et c'est ainsi que l'extrait hépatique reste sans effet sur lui, qu'au contraire l'extrait pancréatique semble parfois amener une amélioration. De même la réduction de la glycosurie peut résulter de diverses conditions accidentelles qui viennent affaiblir l'activité hépatique, telles que les maladies fébriles intercurrentes, la colique hépatique; inversement certaines secousses nerveuses, émotions, traumatismes, peuvent déterminer une excitation fonctionnelle du foie et augmenter la glycosurie.

Le diabète par hyperhépatie nous semble donc assez nettement défini par tous ces traits pour être décrit et séparé des autres formes de diabète. Sa connaissance n'a pas d'ailleurs une valeur purement scientifique, car nous avons pu en tirer certaines conclusions thérapeutiques que nous avons résumées dans une autre partie de cette Notice.

CANCER DU FOIE

(Nos 6, 11, 20, 29, 100, 17.5)

Avant les travaux que, pendant plusieurs années, nous avons poursuivis, avec notre regretté maître Hanot, sur les néoplasmes du foie, le cancer primitif de cet organe et le cancer secondaire étaient confondus dans une description commune, ou, plutôt, le cancer primitif, mis en doute dans son existence, n'avait pas d'histoire.

Or, nous avons apporté des documents qui, non seulement témoignent de l'existence réelle du cancer primitif du foie, mais qui, de plus, prouvent que, toujours différent du cancer secondaire dans son histogenèse, *il peut en être différencié* le plus souvent en clinique, sur le cadavre et à l'examen microscopique.

Nous résumerons nos recherches personnelles dans les quatre chapitres suivants intitulés : *cancer massif du foie; adénocancer du foie avec cirrhose*; *cancer nodulaire du foie primitif et secondaire*; *histogenèse et histologie des cancers du foie.*

Cancer massif du foie. (Nos 20, 29, 100, 175.)

Sous la désignation de *cancer massif du foie* nous avons décrit, dans notre thèse, en 1886, l'une des deux formes caractéristiques du carcinome hépatique primitif.

Si ce type anatomo-clinique nouveau ne présente, dans son *étiologie*, rien de spécial, il n'en est pas de même dans sa *symptomatologie*.

Au début, on note la perte de l'appétit et le dégoût de la viande, des troubles de la digestion, parfois mais rarement des douleurs hépatiques, au moins spontanées, la diminution des forces, l'amaigrissement et la décoloration des téguments.

A la phase d'état, le foie se montre plus ou moins considérablement augmenté de volume et son hypermégalie fait des progrès tels qu'elle est appréciable à quelques jours d'intervalle. Tantôt le foie se développe d'une façon générale et tantôt il se développe plus spécialement dans un de ses lobes. Mais ce développement est massif, si bien que *la surface du foie demeure lisse*. L'organe d'ailleurs est dur, de consistance ligneuse ou pierreuse et solidement fixé dans sa position.

Souvent la rate est un peu augmentée de volume. Il n'y a pas d'ascite et d'ordinaire pas de développement anormal de la circulation collatérale. Il n'y a pas d'ictère dans la majorité des cas, mais une teinte pâle des téguments qui rappelle celle des anémies graves. L'insuffisance hépatique se marque d'ordinaire par la diminution du taux de l'urée urinaire, l'urobilinurie, l'indicanurie, la glycosurie expérimentale positive, l'hypertoxicité des urines, l'hypocholie ou l'acholie.

Les troubles digestifs s'aggravent. La fièvre peut s'allumer et la température s'élever

jusqu'à 39°5. L'état general baisse rapidement et la mort a lieu dans l'excitation ou plus souvent le coma.

La durée totale de la maladie est presque toujours comprise entre trois et cinq mois; le cancer massif du foie est remarquable par la rapidité de son évolution.

A l'examen *anatomo-pathologique*, le foie, qui est le siège du cancer massif, n'offre ni la déformation, ni les bosselures que l'on a l'habitude d'assigner au carcinome de ce viscère. Il apparaît hypertrophié dans ses différentes parties constituantes ou plus particulièrement dans un de ses lobes. Son poids peut atteindre 10, 16 et même 19 livres. Sa surface reste lisse et sa forme reproduit celle de la glande hépatique normale, sa coloration ne se modifie pas, ou devient par places jaunâtre ou marbrée.

Il faut sectionner l'organe malade selon son grand axe pour bien juger de la nature et de l'étendue des lésions qui l'occupent. Il apparaît alors, dans sa presque totalité, transformé en une masse néoplasique de consistance molle ou lardacée fournissant, par le raclage, une quantité variable de suc cancéreux. Le lobe hépatique droit est le lieu d'élection de cette masse, qui y reste limitée ou qui, simultanément, s'étend au lobe carré, au lobe de Spiegel et au lobe gauche. Dans la majorité des cas, la masse cancéreuse s'avance jusqu'à la capsule de Glisson. Parfois, elle en reste uniformément séparée par une mince bande de tissu sain qui lui forme une sorte d'enveloppe ou d'écorce, c'est le *cancer en amande*.

Les voies biliaires extra-hépatiques sont ordinairement respectées.

Cependant, dans un fait que nous avons relaté avec Claude, la masse néoplasique, par une véritable effraction, avait pénétré dans les canaux biliaires intra-hépatiques et avait envoyé dans le cholédoque un énorme bourgeon dont l'extrémité, disposée en tête de serpent, descendait jusqu'au voisinage de l'ampoule de Vater. De cette sorte de thrombus cancéreux, se détachaient, par intervalles, des fragments, sortes d'embolies, qui donnaient naissance à des crises de coliques hépatiques. Quelquefois aussi, la vésicule biliaire est envahie par contiguïté. L'on peut éprouver alors un certain embarras à déterminer le siège initial du cancer, d'autant que les *cancers du foie par contiguïté*, et notamment ceux qui succèdent au cancer primitif de la vésicule biliaire, peuvent affecter l'aspect d'une zone néoplasique envahissante, massive.

Les gros troncs artériels et veineux extra-hépatiques sont presque constamment intacts. Il n'en est pas de même des ganglions auxquels aboutissent les vaisseaux lymphatiques ascendants ou descendants du foie : ils sont presque toujours dégénérés. Les nodosités secondaires font défaut le plus souvent : outre la vésicule biliaire, les poumons, le rein droit et le péritoine peuvent cependant en être le siège. La périhépatite est rare. Une splénomégalie légère est habituelle.

Adénocancer du foie avec cirrhose. (N°s 6, 11, 27, 175.)

L'*adénocancer du foie avec cirrhose* représente la deuxième forme caractéristique du carcinome primitif du foie.

Séparé du cancer du foie à la suite des études histologiques de M. Sabourin et rangé à part sous l'appellation d'*adénome*, ce type de néoplasme a repris en nosographie, à la suite de nos travaux, sa véritable place.

Nous ne prétendons nullement que le foie ne puisse être le siège de tumeurs épithéliales bénignes méritant l'étiquette d'adénomes ; ce que nous soutenons, c'est que la presque unanimité des faits publiés sous cette désignation sont des exemples de tumeurs malignes.

D'ailleurs, mieux que toute dissertation, la description même abrégée de l'adénocancer entraînera la conviction.

Presque spécial au sexe masculin, l'adénocancer avec cirrhose offre une *symptomatologie* bien différente de celle du cancer massif, non pas au début où l'on observe comme dans celui-ci du dégoût pour les aliments, des troubles digestifs, l'altération de la santé générale, avec quelquefois des epistaxis et des sensations de pesanteur et de douleur dans l'hypocondre droit, mais à la phase d'état où le plus souvent se manifestent deux grands symptômes : l'ictère et l'ascite. Toutes les fois que ces deux symptômes se montrent associés, chez un individu du sexe masculin ayant atteint la fin de l'âge adulte ou le commencement de la vieillesse, il faut penser à l'adénocancer avec cirrhose.

Si l'ascite empêche l'exploration du foie, on n'hésitera pas à recourir à la paracentèse abdominale. Après l'évacuation du liquide ascitique, on constatera tantôt que le foie est atrophié, comme dans la cirrhose de Laënnec et tantôt qu'il est hypermégalié, semé de bosselures et de consistance dure. C'est que dans l'adénocancer avec cirrhose la cirrhose atrophiante peut l'emporter sur la végétation néoplasique ou au contraire celle-ci sur celle-là. Dans la deuxième éventualité, à cause de l'hypertrophie bosselée du foie, le diagnostic s'égarera moins souvent que dans la première.

La rate est ou atrophiée ou hypertrophiée.

Les troubles digestifs s'accentuent. L'état général s'aggrave; des œdèmes cachectiques se montrent et la mort survient dans le marasme ou dans le coma hypothermique.

La durée moyenne de la maladie ne dépasse pas d'habitude celle du cancer massif.

A l'examen *anatomo-pathologique*, on trouve un foie atrophié quelquefois, hypertrophié le plus souvent et pesant en moyenne 2 à 3 kilogrammes. Cet organe est le siège d'une cirrhose ordinairement annulaire, ainsi que des lésions de l'hépatite nodulaire et de l'adénocancer. Celui-ci se présente sous la forme de nodosités tantôt discrètes, tantôt et le plus souvent très multipliées, occupant la profondeur du foie et sa surface où elles se montrent dépourvues de dépression cupuliforme. Leur volume est très variable; leur couleur est blanchâtre lorsqu'elles sont récentes, anciennes elles se transforment en une bouillie jaune d'or enkystée qui donne un suc très abondant au raclage.

Les canaux biliaires, l'artère hépatique et les ganglions lymphatiques n'offrent pas de lésion. Mais très souvent les veines sus-hépatiques et surtout la veine porte sont envahies par le néoplasme. Des nodosités secondaires, qui subissent la dégénération jaune d'or, peuvent se développer dans la vésicule biliaire, le péritoine et surtout dans les poumons. La périhépatite est habituelle. La rate est atrophiée ou hypertrophiée.

Cancer nodulaire du foie, primitif et secondaires (N° 29, 173.)

Le cancer nodulaire du foie est connu depuis longtemps dans ses principaux traits cliniques et anatomo-pathologiques, aussi n'y insisterons-nous pas.

Le cancer primitif peut affecter la forme nodulaire et c'est sous cette forme que le cancer secondaire se manifeste d'habitude.

Primitif, le cancer nodulaire présente, à côté d'une *forme clinique commune*, cinq formes plus rares auxquelles conviennent les appellations de *fébrile*, *marastique*, *douloureuse*, *dyspeptique*, *ictérique*.

Secondaire, ce type de cancer peut demeurer *latent* s'il est peu développé, ou au contraire occuper le premier plan du tableau clinique, si bien que si le cancer primitif, un cancer de l'estomac, par exemple, est lui-même latent, il peut en imposer pour un cancer nodulaire primitif. L'on ne devra accepter ce diagnostic, et encore avec réserves, qu'après une soigneuse revision négative de tous les organes pouvant être le siège d'un cancer primitif.

A l'*examen nécroscopique*, le cancer nodulaire, qu'il soit *primitif* ou *secondaire*, affecte la forme de nodosités plus ou moins nombreuses, plus ou moins volumineuses, plus ou moins riches en suc, disséminées dans la profondeur du foie et à sa surface où elles offrent une dépression cupuliforme.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible, par le seul examen du foie, sans le secours du microscope, de déterminer si un cancer nodulaire du foie est primitif ou secondaire.

Il en est ainsi, du moins, dans la majorité des cas. Ce n'est pas que les néoplasmes, selon le lieu originel de leur développement, ne puissent affecter certains aspects spéciaux que prennent aussi des nodosités métastatiques : ainsi la dégénération jaune d'or appartient en propre aux néoplasies primitives de l'adénocancer du foie, et cette dégénération se retrouve dans les nodosités secondaires extra-hépatiques de ce néoplasme. Mais l'étude des aspects divers pris dans le foie par les nodosités secondaires, selon que le foyer primitif du cancer gît dans tel ou tel organe, comparativement à l'aspect habituel des nodosités du cancer primitif, n'a pas été encore poussée assez loin pour que le diagnostic anatomique dont nous parlons puisse être établi. Tout au plus, connait-on l'apparence un peu particulière prise d'ordinaire par certaines nodosités secondaires, comme, par exemple, celles du cancer du pancréas.

Histogenèse et histologie des cancers du foie. (Nos 6, 11, 20, 29, 100, 175.)

Nos recherches ont établi que sur le terrain de l'histogenèse, le cancer primitif et le cancer secondaire du foie se différencient radicalement et que dans l'immense majorité des cas la différenciation se poursuit sur le terrain des lésions histologiques effectuées.

Le *cancer primitif* n'a pas une origine conjonctive, mais épithéliale, et il procède, non des cellules des canaux biliaires, mais des cellules hépatiques. Les autres éléments du foie ou bien disparaissent par atrophie, ou bien concourent seulement à la formation du stroma néoplasique.

La première modification que subissent les cellules hépatiques qui vont devenir des cellules épithéliomateuses consiste en leur division et leur multiplication ou bien en l'hypertrophie, la segmentation et la coloration anormalement vive de leurs noyaux. Elles deviennent gigantesques, se résolvent en une infinité d'éléments de petite taille, ou subissent à la fois les effets de l'hypergenèse et de l'hypertrophie. Elles adoptent un type uniforme, polyédrique ou cylindrique, ou bien prennent les configurations les plus variées. Elles perdent ou conservent plus ou moins complètement leurs caractères

microchimiques et les propriétés biologiques de leur protoplasma et de leurs noyaux. Elles demeurent groupées en cordons trabéculaires ou prennent une disposition alvéolaire. Enfin, dans certains cas, à la pullulation épithéliale s'associe une cirrhose particulière qui occupe la glande hépatique entière.

Pour la commodité de la description, on peut distinguer, dans le cancer primitif du foie, deux grands types histologiques : le *cancer trabéculaire* où les éléments néoplasiques conservent un groupement qui rappelle l'agencement normal et le *cancer alvéolaire* où ils l'ont perdu.

Le cancer trabéculaire offre un certain nombre de variétés : les cordons néoplasiques y peuvent être *pleins* ou *canaliculés* ; en certains points ils peuvent éclater, donnant naissance à un véritable *épithéliome diffus*, ou bien se segmenter, engendrant un type mixte, *trabéculo-alvéolaire*. Il faut encore faire une place à part à l'*épithéliome radié*, variété de néoplasme dans laquelle les trabécules néoplasiques se substituent *in situ* aux travées normales, si bien que le néoplasme, comme le parenchyme normal, est subdivisible en lobules. Enfin, les éléments constituants des cordons trabéculaires sont de forme et de dimensions très variables, quoique plus souvent polyédriques et plus petits que les cellules normales du foie.

Dans le cancer alvéolaire, nous avons distingué quatre variétés et nous les avons décrites en détail : 1° le *cancer alvéolaire à cellules cylindriques*, où la cellule hépatique se souvenant de son origine revient à la forme cylindrique conservée par l'épithélium des voies biliaires ; 2° le *cancer alvéolaire à petites cellules polyédriques*, où la cellule hépatique se résout en éléments réguliers d'un diamètre moyen de 12 à 14 μ ; 3° le *cancer alvéolaire à cellules gigantesques*, où les éléments néoplasiques peuvent dépasser 100 μ de diamètre et contenir 30, 50 et jusqu'à plusieurs centaines de noyaux ; 4° enfin le *cancer alvéolaire à cellules polymorphes*, où la cellule hépatique se mue en éléments triangulaires, irréguliers, en raquette, etc.

Souvent, par l'aspect de leur protoplasma et de leurs noyaux, les cellules néoplasiques rappellent les cellules hépatiques originelles ; souvent aussi, leurs réactions histochimiques sont peu différentes de celles des éléments générateurs ; enfin la possibilité de constater l'existence de petits blocs biliaires entre les cellules épithéliomateuses laisse supposer que celles-ci ont conservé, en partie tout au moins, les propriétés physiologiques des cellules hépatiques normales.

Mais il est loin d'en être toujours ainsi et les éléments cancéreux se distinguent fréquemment des cellules normales du foie, non seulement par leur forme et leurs dimensions, mais encore par l'aspect et les réactions histochimiques de leur protoplasme et de leurs noyaux.

D'une façon générale, c'est dans les cancers trabéculaires que les éléments néoplasiques demeurent le plus typiques et dans les cancers alvéolaires que la métatypie s'accuse au maximum.

C'est pourquoi on a voulu, sous le nom d'*adénome*, séparer le cancer trabéculaire du cancer alvéolaire du foie.

Une autre particularité de l'épithéliome trabéculaire est qu'il coexiste le plus souvent avec l'hépatite nodulaire et avec une cirrhose dont les anneaux sont criblés de canalicules biliaires.

Il s'agit là d'une cirrhose subaiguë, particulière, non antécédente aux lésions épithéliomateuses, ni postérieure, mais concomitante.

Enfin, alors que les cancers alvéolaires envahissent les ganglions lymphatiques, le cancer trabéculaire les respecte le plus souvent, mais infecte avec une activité particulière le système veineux du foie, la veine porte ou les veines sus-hépatiques.

Telle est succinctement relatée l'histoire histogénétique et histologique du cancer primitif du foie, étant laissées de côté les régressions et les modifications diverses que sont susceptibles de subir les productions néoplasiques.

Les cancers massif et nodulaire primitif sont communément des cancers alvéolaires, le cancer avec cirrhose est communément un cancer trabéculaire.

Pour marquer la différence histologique qui sépare le plus souvent le cancer massif et le cancer nodulaire d'une part du cancer avec cirrhose de l'autre, on peut appliquer à ce dernier la désignation d'adénocancer.

Mais l'appellation d'adénome est inacceptable au point de vue clinique pour une néoplasie qui, à la façon des tumeurs épithéliales malignes, se développe dans un âge avancé et entraîne la mort en quelques mois ou même en quelques semaines (5 semaines dans un cas); elle est inacceptable au point de vue anatomique pour une néoplasie qui pullule indéfiniment jusqu'à la nécrobiose des éléments néoformés, envahit les veines et engendre des nodosités à distance.

Le cas de l'adénocancer prouve une fois de plus, si c'était nécessaire, que la bénignité ou la malignité d'une tumeur ne peut se mesurer à la typie ou à la métatypie des éléments constituants, à la conservation ou à la suppression des propriétés physiologiques de ceux-ci; ce qui est vrai pour le foie est vrai pour les autres organes et ce qui est vrai pour l'épithéliome est vrai pour le sarcome : n'existe-t-il pas des ostéosarcomes et des chondrosarcomes dont les éléments cellulaires transportent avec eux la faculté de fabriquer de l'os ou du cartilage, comme sans doute ceux de l'adénocancer transportent la fonction biligénique et les autres fonctions du foie?

Quant à l'intégrité des voies lymphatiques, elle est compensée, dans l'adénocancer, par l'envahissement veineux : le sarcome est-il plus bénin que l'épithéliome parce qu'il envahit les veines, alors que celui-ci envahit les lymphatiques? La différence, dans la voie suivie par l'infection, selon que l'épithéliome hépatique est alvéolaire ou trabéculaire, n'établit autre chose qu'une différence dans les connexions vasculaires des néoplasies.

Le *cancer secondaire du foie* procède d'éléments cellulaires qui, détachés d'un néoplasme carcinomateux extra-hépatique, parviennent au foie, s'y fixent et y colonisent. Son *histogenèse* est donc toute différente de celle du cancer primitif. Dans ce dernier, le foie fournit en même temps et la graine du cancer et le terrain propice à son développement; dans le premier, la cellule cancéreuse est un élément d'importation auquel le foie sert uniquement de matrice.

Presque toujours, les cellules génératrices du carcinome hépatique secondaire se rendent et se distribuent au foie par la voie sanguine. En vertu de son *pouvoir cytopexique*, le foie les arrête, mais dépourvu de *propriété cytocide* il les laisse se multiplier et donner naissance à des nodosités secondaires, desquelles de nouveaux emboles pourront se détacher pour engendrer dans les poumons des nodosités tertiaires, etc.

L'histogenèse habituelle du cancer secondaire du foie explique deux constatations, l'une macroscopique, l'autre microscopique.

La première est relative à la distribution ordinaire du cancer secondaire en nodosités distinctes, dont la topographie rappelle celle des foyers purulents métastatiques de la pyohémie. Par exception, toutes les nodosités peuvent être contenues dans le lobe gauche du foie, ce qu'explique vraisemblablement une disposition anatomique particulière à la bifurcation de la veine porte.

La seconde constatation est relative aux connexions affectées par les nodosités cancéreuses naissantes avec les trabécules hépatiques. Sur des coupes heureuses, on peut voir, au microscope, aux confins des nodosités petites et de formation récente, les éléments néoplasiques s'arrêter dans l'interstice des travées hépatiques et se continuer avec la lumière des capillaires radiés. La situation intra-vasculaire ou mieux intra-capillaire des éléments néoplasiques est donc indubitable. Au pourtour des nodosités néoplasiques de petite taille et de formation récente, les travées hépatiques, d'autre part, ne s'arrêtent pas brusquement; elles s'insinuent dans l'interstice de la double rangée de cellules endothéliales qui, à ce moment, constituent le stroma des nodosités, en s'atrophiant et en se réduisant bientôt à quelques granulations pigmentaires.

Il peut y avoir alors, dans la disposition des éléments néoplasiques, une remarquable analogie entre le cancer secondaire et le cancer primitif trabéculaire.

Seulement, tandis que dans ce dernier la néoplasie prend naissance aux dépens des travées normales du foie, repoussant la paroi des capillaires, dont la lumière est plus ou moins effacée, dans le cancer secondaire, la néoplasie se développe dans le calibre des capillaires eux-mêmes, en distend les parois et amène l'atrophie et la disparition totale des trabécules hépatiques.

Si la voie d'apport et le mode de distribution des embolies cancéreuses est, dans le cancer secondaire du foie, à peu près univoque, il n'en est pas de même du point de départ de ces embolies. Il n'existe, pour ainsi dire, aucun organe de l'économie, pourvu

d'éléments épithéliaux, qui ne puisse engendrer des néoplasmes capables d'infecter secondairement le foie. La peau et certaines muqueuses produisent l'*épithéliome pavimenteux* qui, peu migrateur de sa nature et rarement appelé à s'implanter dans l'un des organes desservis par la veine porte, ne germe, par suite, qu'exceptionnellement dans le foie. De nombreuses muqueuses et conduits fournissent l'*épithéliome cylindrique* qui pullule dans le foie avec une fréquence remarquable. Enfin des glandes variées engendrent les *épithéliomes glandulaires* qui, également, se sèment dans le foie fréquemment.

Contrairement au cancer primitif qui est un dans sa nature, quelle que soit, d'ailleurs, l'apparence anatomo-macroscopique ou histologique qu'il revête, le cancer secondaire, par suite, comprend un nombre d'espèces néoplasiques égal au nombre d'espèces cellulaires capables d'infecter la glande hépatique.

Nous savons que, dans certains cas, les éléments constituants du cancer primitif du foie rappellent, par leur mode de groupement, par leur aspect, par leurs réactions colorantes et sans doute par leurs fonctions, les cellules normales desquelles elles dérivent; nous savons également, qu'après leur transport et leur transplantation à distance, ils peuvent conserver leurs traits distinctifs. Il en est ainsi des éléments constituants des épithéliomes qui ont un point de départ extra-hépatique, si bien que par le seul examen microscopique des nodosités secondaires du foie auxquelles ils ont donné naissance il est, dans ces faits, jusqu'à un certain point, possible de discerner leur origine.

Un histologiste pourra donc reconnaître que tel cancer secondaire du foie procède d'un épithéliome pancréatique primitif, que tel autre procède d'un épithéliome rénal ou d'un épithéliome des glandes stomacales, etc., tellement est grand dans la genèse et la transplantation du cancer le rôle de la cellule atteinte initialement et tellement, même modifiée, cette cellule est capable de conserver certains des attributs de l'élément générateur. Mais, d'une part, la possibilité d'un tel diagnostic histologique n'est pas toujours réalisable en raison des modifications métatypiques que tous les épithéliomes sont susceptibles de subir, aussi bien ceux qui atteignent le foie secondairement que ceux qui le frappent primitivement; d'autre part, cette possibilité, pour être réalisée, réclame une expérience consommée, car si le bactériologiste dispose, non seulement de méthodes de coloration perfectionnées, mais encore de la culture et de l'inoculation pour la différenciation des espèces microbiennes, le cytologiste, moins bien pourvu, ne peut fonder la distinction des espèces cellulaires que sur le seul examen microscopique.

NÉOPLASMES DIVERS DU FOIE

Épithélioma kystique du foie. (N° 29.)

Les kystes du foie se distinguent en congénitaux et acquis et ces derniers en parasitaires et non-parasitaires. Dans quelle catégorie convient-il de ranger *les kystes à épithélium cilié*, très rares d'ailleurs, et dont nous avons, après Eberth et Friedreich, rapporté un exemple?

En raison de la constatation que l'on a faite d'un épithélium à cils vibratils dans les voies biliaires de la plupart des animaux à l'état embryonnaire, il paraît légitime d'attribuer une origine congénitale aux kystes hépatiques tapissés d'un épithélium cilié; toutefois, à cette manière de voir, il convient d'apporter des réserves.

Leiomyosarcome secondaire du foie. (N° 29, 175.)

Brodowski a vu une tumeur de l'estomac composée de fibres musculaires lisses se généraliser à divers organes et notamment au foie. Nous avons observé un fait comparable, avec cette différence que la tumeur avait pris naissance dans la région du coude, peut-être dans la paroi d'un vaisseau artériel ou veineux.

Les nodosités leiomyosarcomateuses développées dans le foie étaient composées de faisceaux de fibres musculaires lisses entre-croisées en tous sens et placées au contact les unes des autres. Les fibres lisses présentaient, pour la plupart, tous les attributs histologiques des fibres lisses normales : elles étaient fusiformes, leur protoplasme était coloré en jaune clair par le picro-carmin, leurs noyaux, teintés en rose par le même réactif, paraissaient arrondis dans les faisceaux sectionnés transversalement par le rasoir et allongés en bâtonnet dans les faisceaux sectionnés longitudinalement, surtout après l'action de l'acide acétique. Quelques fibres lisses étaient pourvues de noyaux irréguliers, de noyaux étranglés en leur milieu et de noyaux subdivisés en 2 ou plusieurs noyaux filles. On pouvait voir également d'énormes fibres lisses, à double ou triple prolongement, dont les contours étaient nettement dessinés et dont les noyaux, gigantesques, vivement colorés par le carmin, pouvaient atteindre 50, 60 et même près de 100 μ de longueur.

Nous exprimions ci-dessus cette idée, que la bénignité et la malignité d'un néoplasme ne se peuvent mesurer à la typie ou à la métatypie des éléments constituants et nous citions les ostéomes et chondromes infectants; quel bel exemple à l'appui de notre thèse fournit cette observation de *myome infectant à fibres lisses*!

Mélanomes du foie. (N° 29, 175 et *Thèse de Toledo y Herrarte*[1].)

Les mélanomes apparaissent presque toujours primitivement dans l'œil et dans la peau et les tumeurs mélaniques que l'on rencontre dans le foie sont presque toujours secondaires. En analysant les différentes observations publiées, il nous a semblé

1. Toledo y Herrarte, *De la mélanose hépatique*. Thèse Doct., Paris, 1894.

qu'une seule, celle de M. Belin, pouvait être regardée comme un exemple de *mélanome primitif du foie*.

Les néoplasies mélaniques oculaires et cutanées infectent le foie de trois façons différentes : par leurs éléments épithéliomateux ou sarcomateux, par leur pigment, ou à la fois par leur pigment et par leurs éléments cellulaires. Un fait, que nous avons étudié avec Hanot, confirme la réalité de l'existence de mélanomes simples et il faut admettre que le pigment mélanique peut devenir infectieux par lui-même.

Histologiquement, les mélanomes hépatiques présentent la structure habituelle du sarcome et le *mélanosarcome* est *globocellulaire* ou *fusocellulaire*; nous avons décrit la distribution du pigment dans ces tumeurs : habituellement, il se montre à la fois dans les interstices des éléments sarcomateux et dans les éléments sarcomateux eux-mêmes qu'il infiltre, qu'il gonfle et dont il fait disparaître les noyaux. Mais il est presque toujours possible de découvrir, au milieu de cellules pigmentées, un certain nombre d'éléments non pigmentés dont les caractères peuvent être parfaitement étudiés.

Deux fois seulement, parmi les cas que nous avons observés, les nodosités néoplasiques n'offraient point exactement l'apparence ordinaire des sarcomes ; elles étaient formées de grosses cellules polyédriques, remplies de grains pigmentaires, juxtaposées en mosaïques et réunies les unes aux autres par une minime quantité de ciment connectif. Les tumeurs hépatiques étaient dans ces cas consécutives à des mélanomes cutanés. Ne s'agissait-il point là de *mélano-épithéliomes*? Nous n'avons pu l'affirmer en l'absence d'un examen histologique approfondi des néoplasies génératrices.

Dans le cas de *mélanome simple* que nous avons rencontré, non seulement les cellules hépatiques, comme dans les observations de M. Lancereaux et de Damaschino, contenaient du pigment noir, mais encore les espaces portes et l'endothélium vasculaire; les cellules endothéliales des capillaires radiés étaient principalement infiltrées et apparaissaient sous la forme de fuseaux plus ou moins allongés.

Angiomes du foie. (N° 29.)

Les angiomes du foie sont rares et le mécanisme qui préside à leur développement controversé. Avec Hanot nous avons envisagé ce mécanisme à un point de vue nouveau.

D'après Virchow, les angiomes seraient dus à l'hypergenèse et à l'ectasie des vaisseaux de la glande hépatique; mais si cette interprétation peut être admise pour les *angiomes congénitaux*, il ne semble pas qu'elle puisse s'appliquer aux *angiomes acquis*. En effet l'hépatite interstitielle, les néoformations vasculaires que décrit Virchow n'ont pas été retrouvées par d'autres observateurs; nous n'en avons pas trouvé trace sur nos coupes. D'autre part, les ressemblances que présentent les angiomes

caverneux avec les plaques congestives du foie, ressemblances telles qu'on peut dire des angiomes qu'ils sont des *zones de congestion excessive et irrémédiable nettement limitées*, la coïncidence fréquente des angiomes avec la congestion hépatique, avec les infarctus viscéraux, avec les affections cardiaques et l'athérome artériel, leur forme cunéenne habituelle, nous ont conduit à les regarder, dans la majorité des cas sinon toujours, comme des accidents de la congestion hépatique : les vaisseaux surchargés de sang se distendraient outre mesure, arriveraient à contact après avoir écrasé les éléments qui les séparaient; les lacunes des angiomes caverneux seraient donc le résultat de l'élargissement excessif du calibre de certains capillaires normaux; les cloisons conjonctives seraient le produit du tassement des éléments qui séparaient les capillaires, renforcés par un certain degré de néoformation conjonctive; les orifices de communication des lacunes vasculaires, enfin, seraient l'effet d'une usure ou d'une rupture de la paroi des capillaires, ou la conséquence de la distension des orifices qui normalement font communiquer entre eux les capillaires du foie. Si ce mécanisme pathogénique est exact, les angiomes caverneux congénitaux mériteraient seuls la désignation que leur a donnée Virchow, les angiomes caverneux acquis mériteraient l'appellation *d'angiectasies caverneuses*.

Nous avons observé une variété particulière d'angiomes du foie qui n'avait pas été décrite jusque-là, l'*angiome mélanique*. A l'autopsie on avait eu l'idée, d'après l'examen macroscopique, de nodosités cancéreuses mélaniques; en effet, les lobules hépatiques adjacents aux tumeurs angiomateuses étaient infiltrés de pigment noir ainsi que les cloisons conjonctives et les cavités vasculaires de ces tumeurs. L'étude histologique montra qu'il s'agissait bien d'angiomes et qu'il n'y avait nulle part de néoformation carcinomateuse. La production du pigment est difficile à expliquer; nous avons pensé qu'il était nécessaire de recourir à une double hypothèse : il y aurait d'abord formation de pigment hématique par déglobulisation excessive dans les lacunes de l'angiome, puis transformation de ce pigment hématique en pigment mélanique.

KYSTE HYDATIQUE DU FOIE

Pyopneumohydatide du foie. (Nos 164, 170, 175.)

Nous avons vu un *kyste hydatique suppuré du foie* devenir *gazeux* et donner naissance à un véritable *tympanisme hépatique*.

Des cultures furent faites, aérobies et anaérobies, qui révélèrent l'unique présence du colibacille.

La pyopneumohydatide du foie est à rapprocher de l'abcès gazeux des reins et de la pleurésie putride transformée en pyopneumothorax.

TUBERCULOSE DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES.

(N°s 27, 35, 39, 40, 60, 65, 75, 89, 91, 111, 120, 153, 154, 155, 173, 185, 221.)

Nous envisagerons successivement les recherches que nous avons poursuivies sur la tuberculose du foie et des voies biliaires : 1° *chez l'homme*; 2° *chez les animaux spontanément atteints*; 3° *chez les animaux expérimentalement tuberculisés*.

Dans chacune de ces trois parties de notre exposé, nous distinguerons deux ordres de lésions : d'une part, celles qui sont *histologiquement spécifiques*, à savoir les tubercules; d'autre part, celles qui, histologiquement non spécifiques, comme *la cirrhose ou la dégénérescence graisseuse*, par exemple, sont suscitées toutefois par le bacille de Koch ou ses toxines, et sont par conséquent *spécifiques pathogéniquement*.

Cette distinction, applicable non seulement à la tuberculose, mais aussi à la syphilis, à la morve, etc., non seulement au foie, mais aux reins et aux autres organes, n'a évidemment d'autre valeur que celle que l'on accorde au terme même de « lésion spécifique » ; elle est, quoi qu'il en soit, propre à jeter de la clarté sur un certain nombre de questions pathologiques; aussi a-t-elle déjà été reprise par divers auteurs.

Tuberculose du foie chez l'homme.

La question de la tuberculose du foie ne tenait, naguère encore, qu'une bien faible place dans la pathologie hépatique. A peu près limitée à l'étude des tubercules macroscopiques, on ne lui connaissait pas d'histoire clinique; si donc elle pouvait intéresser l'anatomo-pathologiste, elle ne comptait pour ainsi dire pas pour le médecin même.

Que l'on compare les courts passages qu'on lui consacrait dans les livres classiques et les traités spéciaux au développement relativement considérable que nous lui avons accordé dans le *Traité de médecine et de thérapeutique* et l'on comprendra combien profonds ont été les changements d'aspect qu'elle a subis et combien rapides les progrès accomplis à son sujet.

C'est que, en réalité, la question de la tuberculose du foie a complètement changé de face. A la lésion spécifique, cliniquement muette, on a adjoint toute une série de lésions variées et profondes, la cirrhose, les dégénérescences cellulaires, les hépatites parenchymateuses, qui ont, elles, pour la plupart, une riche symptomatologie. C'est grâce à ces lésions que la tuberculose hépatique de l'homme revêt des formes si diverses dont nous avons pour la première fois, avec Hanot, en 1889, donné la classification. Ce sont, il est vrai, des lésions banales, communes, n'ayant aucun caractère histologique qui dévoile leur origine, de même qu'aucune particularité histologique ne caractérise, par exemple, la dégénérescence graisseuse phosphorée ou arsenicale. Mais elles

dépendent nettement de la tuberculose, ce sont des lésions originellement, pathogéniquement spécifiques, ainsi que l'ont successivement démontré et la loi des coïncidences, qui avait déjà permis à Louis de décrire le foie gras des phtisiques, et les données fournies par l'observation de la tuberculose animale et par l'expérimentation.

A la vérité la question de la tuberculose du foie n'était pas née et ne pouvait, en tout état de cause, avoir pris son naturel développement, à l'époque où l'agent pathogène était encore inconnu, à l'époque surtout où l'on ne pouvait soupçonner le rôle des toxines qu'il engendre.

Si nous avons contribué pour quelque part, avec Hanot et ses autres élèves, aux progrès réalisés dans cette question, c'est peut-être, par-dessus tout, parce que, considérant la tuberculose comme une toxi-infection, nous avons attribué à la toxine tuberculeuse l'importance qu'elle mérite dans la production des lésions non histologiquement spécifiques, mais spécifiques pathogéniquement. Cette conception, applicable aux divers organes, ouvre une voie nouvelle et singulièrement plus large, qui permettra de mieux comprendre dans tous ses effets et dans tous ses résultats anatomiques l'action de la toxi-infection tuberculeuse. C'est ce que démontrent déjà nettement pour le rein les récentes recherches de notre maître le professeur Landouzy et de M. Bernard.

Lésions histologiquement spécifiques. Tubercules — Les tubercules hépatiques peuvent se présenter sous la forme de *granulations microscopiques*, de *granulations submiliaires* ou *miliaires*, de *grosses granulations*, d'*ulcérations caverneuses* (*tuberculose systématique des voies biliaires*). Ils peuvent aussi, comme le professeur Lannelongue l'a montré, prendre le masque de l'*abcès*.

La structure des tubercules hépatiques humains est d'une grande uniformité : ils sont composés d'un nombre plus ou moins grand de follicules tuberculeux. Ceux-ci sont conformés suivant le schéma classique : cellule géante centrale, couronne de cellules rondes à la périphérie, cellules épithélioïdes dans la région intermédiaire. Mais on peut observer aussi des formes simplifiées ou incomplètes : la cellule géante, par exemple, peut faire défaut et même le tubercule peut se réduire à un petit amas de cellules embryonnaires.

Les cavernes tuberculeuses résultent de l'évolution de tubercules qui, nés dans la paroi conjonctive des canaux biliaires, amènent ultérieurement la chute de leur épithélium ou s'excavent en déversant dans la bile leurs parties nécrosées. Leur paroi se divise en deux couches : l'interne, formée de matière tuberculeuse caséifiée, est en voie de désagrégation et d'élimination ; l'externe, composée de matière tuberculeuse vivace ou du moins incomplètement caséifiée, est compacte et résistante.

En ce qui concerne la paroi des abcès tuberculeux, dans un fait que nous avons pu étudier, elle était constituée par des lames très fines de tissu conjonctif, disposées parallèlement et séparées par des agglomérations de cellules rondes pourvues de noyaux vivement teintés.

La recherche des bacilles spécifiques dans les productions tuberculeuses du foie donne des résultats variables : nombreux dans les tubercules à développement rapide, incomplètement achevés et dans la couche externe, vivace des cavernes, ils sont ordinairement très clairsemés, surtout dans les *tubercules offrant une structure folliculaire achevée.*

On a donné de ce fait diverses explications. Selon nous, si, à l'ordinaire, on ne parvient à colorer dans les tubercules hépatiques qu'un petit nombre de bacilles, c'est qu'effectivement un petit nombre de follicules tuberculeux en renferment et que la plupart d'entre eux, déshabités, sont réellement vides des germes qui en ont suscité le développement. A cet égard, les tubercules du foie sont comparables aux tubercules du lupus auxquels ils sont également comparables histologiquement, et il n'est pas sans intérêt de constater que les tubercules les moins riches en germes sont ceux dont la structure histologique est la plus typiquement achevée, en d'autres termes que *les tubercules les plus tuberculeux sont les moins bacillaires.*

Lésions histologiquement non spécifiques, spécifiques pathogéniquement. — Elles se subdivisent en *lésions parenchymateuses*, *lésions interstitielles* et *lésions mixtes*.

Lésions parenchymateuses. Hépatites et Dégénérescences tuberculeuses. — Les lésions cellulaires sont extrêmement fréquentes dans la tuberculose du foie. D'une part, on y peut observer l'*hépatite parenchymateuse diffuse* ou *nodulaire* et la *surcharge pigmentaire*, d'autre part, la *nécrose*, les *dégénérescences graisseuse*, *amyloïde* et *hyaline*.

Chacune de ces altérations peut se produire isolément, à un degré plus ou moins notable; ou bien, au contraire, elles peuvent s'associer les unes avec les autres, réalisant des lésions tuberculeuses complexes du parenchyme et ainsi voit-on souvent se juxtaposer l'hépatite parenchymateuse et la dégénérescence graisseuse, celle-ci et la dégénérescence amyloïde, etc.

Dans nos travaux nous nous sommes particulièrement attachés à la description anatomo-pathologique et clinique des quatre types suivants de lésions parenchymateuses.

1° *L'hépatite parenchymateuse diffuse tuberculeuse;*
2° *L'hépatite nodulaire tuberculeuse;*
3° *La dégénérescence graisseuse tuberculeuse;*
4° *La dégénérescence amyloïde tuberculeuse.*

Lésions interstitielles. Cirrhoses tuberculeuses simples. — Les faits tendant à montrer l'existence d'une *cirrhose tuberculeuse simple* étaient encore peu nombreux lorsque nous donnâmes en 1889, avec Hanot, une description de cette forme particulière de tuberculose hépatique ; dès cette époque nous indiquions les caractères anatomiques capitaux de cette cirrhose et nous en montrions la nature tuberculeuse. « La nature tuberculeuse de certaines cirrhoses, disions-nous encore en 1892, est établie non seulement par la coexistence de lésions cirrhotiques et tuberculeuses, mais encore par l'enquête étiologique qui, à côté de faits complexes, où la syphilis, l'impaludisme et surtout l'alcoolisme se disputent, avec la tuberculose, les antécédents des

malades, montre des cas dépourvus de toute signification ambiguë, où la tuberculose et la cirrhose seules se trouvent en présence. » D'ailleurs nous avions déjà pu étayer notre opinion de preuves solides fournies à la fois par la pathologie comparée et par l'expérimentation : nous avions, en effet, pour la première fois, réalisé la cirrhose chez l'animal à l'aide du seul bacille tuberculeux.

Ces faits expérimentaux nous permettaient de préciser les conditions déterminantes de la cirrhose tuberculeuse chez l'homme et nous amenaient « à regarder son développement comme la conséquence soit d'une résistance individuelle anormale vis-à-vis du bacille tuberculeux, soit d'une infection de l'organisme par des bacilles qui, dans l'échelle de virulence très étendue que doit avoir le bacille de Koch, occupent, eu égard à l'homme, une place peu élevée ».

Ce n'est point à dire que les tares hépatiques antérieures, résultant, en particulier, de l'alcoolisme, ne puissent jouer un rôle dans la production des diverses modalités du foie tuberculeux, et, par exemple, du mode cirrhotique. Dans une forme spéciale de cirrhose hépatique que nous avons fait connaître récemment, la *cirrhose hypertrophique diffuse*, nous avons incriminé, pour certains cas du moins, l'association de deux facteurs étiologiques principaux, l'alcool et la tuberculose.

Les caractères anatomiques du foie tuberculeux cirrhotique varient suivant les cas. Nous avons décrit un *foie granuleux tuberculeux*, dont les granulations sont plus pâles, plus molles, plus volumineuses que celles de la cirrhose alcoolique, et un *foie ficelé tuberculeux* dans lequel la surface de l'organe est labourée de sillons, et la profondeur segmentée par d'épais tractus fibreux. Hanot avait observé un autre aspect, la *cirrhose capitonnée*.

La cirrhose peut être *partielle*, comme nous l'avons observé, avec Castaigne, dans un cas assez curieux par les localisations différentes de lésions dissemblables : la toxi-infection tuberculeuse, en effet, avait, sur le lobe gauche, produit surtout des lésions de sclérose (grandes travées fibreuses dissociant sans aucune régularité le tissu hépatique), et, sur le lobe droit, des lésions cellulaires multiples et très étendues (hépatite parenchymateuse, nécrose, dégénérescence graisseuse) ; les follicules tuberculeux, rares dans le lobe gauche, étaient abondants dans le lobe droit.

Lésions mixtes. Cirrhoses tuberculeuses compliquées. — La cirrhose tuberculeuse, dans l'immense majorité des cas, ne demeure pas *simple*, mais il s'y associe la série des lésions parenchymateuses que nous avons signalées antécédemment. Ainsi prennent naissance les *cirrhoses compliquées*, parmi lesquelles les plus communes sont les *cirrhoses graisseuses, pigmentaires* et les *cirrhoses avec hépatite parenchymateuse.*

Nous avons principalement porté notre attention sur les cirrhoses graisseuses que nous dénommons de préférence *hépatites graisseuses* et nous en avons distingué deux formes :

1° L'*hépatite graisseuse hypertrophique tuberculeuse ;*

2° L'*hépatite graisseuse tuberculeuse atrophique ou sans hypertrophie.*

Souvent, dans l'étiologie de ces deux types anatomo-cliniques, l'alcoolisme vient se joindre à la tuberculose: il en est même ainsi dans la grande majorité des cas, mais chacun des deux facteurs peut suffire.

Les lésions, dans les deux cas, ne se différencient pas seulement par le volume du foie, ici plus ou moins notablement accru, là atrophié ou en tout cas non augmenté. Le tissu conjonctif, dans la forme atrophique, est plus développé, plus scléreux que dans l'hypertrophique; de plus, la disposition en est différente et il tend à ébaucher ou à constituer des anneaux, alors que dans la forme hypertrophique sa distribution est souvent plus diffuse. Quoi qu'il en soit, dans les hépatites graisseuses, la sclérose est presque toujours moins compacte, moins avancée que dans les cirrhoses tuberculeuses simples, ce qu'explique la rapidité du processus.

L'évolution clinique des deux types d'hépatite graisseuse est également différente: l'hépatite hypertrophique évoluant sous les traits d'un ictère grave subaigu, alors que l'hépatite atrophique, tout aussi grave, offre une marche moins rapide.

Tuberculose du foie chez les animaux. (Nos 59, 60, 63, 89, 120, 154, 173.)

Lésions histologiquement spécifiques. Tubercules. — Chez les *mammifères, singe, chien, chat, cobaye, cheval, bœuf*, les tubercules se montrent presque toujours dans le foie, à l'*examen macroscopique*, sous la forme de granulations distinctes, avec cette particularité que, plus souvent que chez l'homme, du moins chez le singe et le chien, les granulations sont volumineuses, donnant l'idée de *nodules sarcomateux*.

Par exception et pour emprunter à Laënnec des expressions consacrées, la *matière tuberculeuse* ne se développe pas dans le foie des mammifères sous la forme de *corps isolés*, mais sous celle d'*infiltrations*. L'organe est alors augmenté de volume, plus pâle qu'à l'état normal; ne montrant aucune granulation visible, il paraît exempt de tuberculose et la véritable nature des lésions dont il est frappé ne se dévoile qu'à l'examen microscopique. Deux fois, chez le chien, nous avons rencontré cette *infiltration tuberculeuse* du foie, dont l'existence n'avait pas encore été mentionnée et jusqu'à ce jour n'a pas été relevée chez l'homme.

Les *granulations tuberculeuses* du foie des *mammifères* ne méritent d'ailleurs qu'une courte mention *histologique*. Straus, qui les avait étudiées chez le cheval et le bœuf, les déclarait riches en cellules géantes; d'après nos observations, au contraire, qui ont été faites principalement chez le chien, elles seraient d'une extrême pauvreté en ces éléments.

Dans l'*infiltration tuberculeuse* les espaces portes et les lobules, en leur portion périphérique principalement, sont occupés par des cellules épithélioïdes juxtaposées, composant des formations irrégulières, contournées, ramifiées, anastomosées, enchevêtrées de mille manières et contenant d'innombrables bacilles.

Chez les *oiseaux, faisan, poule, pintade, cygne, perroquet*, les tubercules du foie, à *l'examen macroscopique*, se montrent à la surface et dans la profondeur de l'organe, sous la forme de granulations dont les dimensions varient de celles d'une fine poussière à celles d'une noisette et oscillent ordinairement autour de celles d'un pois; les granulations superficielles adhèrent à la capsule de Glisson, qu'elles soulèvent parfois pour former un léger relief. Qu'elles soient superficielles ou profondes, leur coloration est blanchâtre, lorsqu'elles sont petites, jaunâtre ou jaune, lorsqu'elles sont plus volumineuses. Elles sont sphériques, coniques ou irrégulières et polycycliques, c'est-à-dire simples ou confluentes. Quelquefois, le tissu hépatique interposé aux granulations est le siège d'infiltrations sanguines capables de se faire jour dans la cavité péritonéale.

Histologiquement, les tubercules de la poule, du faisan et du perroquet sont de structure identique dans un premier stade où ils apparaissent formés par un nid de cellules épithélioïdes entouré de cellules rondes, mais ils ne tardent pas à se différencier entre eux, ainsi que cela découle des recherches que nous avons faites avec Cadiot et Roger.

Les *tubercules du faisan* présentent au centre une cavité arrondie contenant des cellules épithélioïdes plus ou moins nombreuses, limitée par du tissu conjonctif dense. On pourrait prendre cette cavité pour la lumière d'un vaisseau si l'on ne faisait des coupes en série. Autour d'elle se disposent des agglomérats de cellules épithélioïdes séparés par du tissu conjonctif. Le tubercule est entouré d'une collerette de cellules rondes.

Les plus gros tubercules offrent deux zones, l'une interne, formée de tissu conjonctif ou vacuolaire, privé d'éléments cellulaires à noyaux colorables, entourant la *cavité pseudo-vasculaire*, qui ne renferme que des débris cellulaires informes et des granulations; l'autre périphérique, formée d'amas de cellules épithélioïdes séparés par du tissu conjonctif, et bordée de cellules rondes.

Les cellules épithélioïdes n'ont, en général, qu'un seul noyau; un certain nombre en ont plusieurs; quelques-unes, principalement dans les cavités centrales, sont énormes et, véritables cellules géantes, montrent une couronne complète ou incomplète de noyaux. Le tissu conjonctif, à la façon de la matière amyloïde, prend une coloration rouge acajou par l'eau iodée et une teinte rose par le violet de méthyle.

Les bacilles, isolés ou réunis en touffes, sont nombreux dans les tubercules, surtout dans les cavités pseudo-vasculaires; ils disparaissent dans la zone interne des gros tubercules.

Chez *la poule*, les tubercules présentent une partie centrale nécrosée, vitreuse, entourée de cellules épithélioïdes à nombreux noyaux, plus ou moins cylindriques, rangées perpendiculairement à la zone vitreuse. L'aspect qui en résulte est celui d'un canal biliaire renfermant une masse vitreuse. Autour de ces *pseudo-canaux biliaires*, existent des amas de cellules épithélioïdes ordinaires et enfin une couronne de cellules rondes et fusiformes.

Certains tubercules sont uniquement formés d'amas de cellules épithélioïdes sans dégénérescence vitreuse et sans couronne de cellules épithélioïdes spéciales.

Les plus gros tubercules montrent sur leurs confins une ébauche de capsule conjonctive; la dégénérescence vitreuse y occupe une large place et se substitue parfois complètement aux éléments épithélioïdes.

Les bacilles sont disséminés, isolés ou réunis en touffes; dans la zone vitreuse ils sont très nombreux, volumineux et tendent à la filamentation; la bordure épithélioïde de la zone vitreuse en est presque dépourvue.

Chez *le perroquet*, les tubercules sont réductibles en follicules composés de cellules géantes centrales, de cellules rondes ou fusiformes périphériques et de cellules épithélioïdes intermédiaires. Les cellules géantes, très riches en noyaux, diffèrent des cellules géantes humaines en ce que ces noyaux sont distribués dans la totalité de l'élément ou en occupent le centre, mais non la périphérie. Les bacilles sont nombreux, en particulier dans les cellules géantes.

Ainsi, chez le perroquet, la poule et le faisan, les tubercules du foie prennent des aspects histologiques très dissemblables; les tubercules du perroquet se rapprochent

des tubercules humains, alors que ceux de la poule et du faisan s'en écartent considérablement et se différencient hautement entre eux. Les lésions sont tellement éloignées les unes des autres, que l'on pourrait être conduit à penser que les micro-organismes générateurs de celles-ci sont d'espèce différente.

Cette interprétation serait erronée, comme nous l'avons établi ci-dessus. Rappelons, d'ailleurs, qu'ayant inoculé la tuberculose du faisan à la poule nous avons retrouvé dans le foie de ce dernier animal les lésions de la tuberculose spontanée de la poule.

Si la genèse du tubercule est imposée aux animaux par le bacille tuberculeux, l'évolution du tubercule est donc dirigée par l'organisme infecté. C'est l'histoire éternelle de la graine et du terrain. Nous ne saurions trop insister sur ce fait qui met en relief d'une façon saisissante le particularisme pathologique des animaux et indique nettement le sens étroit qu'il faut attribuer au titre de ce chapitre : *lésions histologiquement spécifiques.*

Lésions histologiquement non spécifiques, spécifiques pathogéniquement. — Alors que les lésions du foie histologiquement non spécifiques, mais spécifiques pathogéniquement, sont très fréquentes et très importantes dans la tuberculose humaine, elles n'occupent qu'une place effacée dans l'histoire de la tuberculose spontanée des animaux. Cependant, chez quelques sujets nous avons eu l'occasion de rencontrer les lésions de la dégénérescence graisseuse et de la cirrhose tuberculeuse.

Nous n'avons pas noté d'exemple de *dégénérescence graisseuse* chez le bœuf, le cheval, le singe, le cobaye, mais, sur 32 foies de *chien* étudiés, nous en avons dans 3 cas relevé l'existence : dans l'un, elle occupait exclusivement les cellules hépatiques placées au contact des gros tubercules ; dans un autre, elle affectait les cellules contiguës aux espaces portes ; dans le troisième, elle frappait la totalité du parenchyme hépatique.

Beaucoup plus fréquente que la dégénérescence graisseuse est chez le chien l'*inversion lobulaire* avec tendance à l'*hépatite parenchymateuse*, mais elle n'est chez cet animal que l'exagération d'une disposition que l'on peut rencontrer ébauchée à l'état physiologique.

Sur 50 foies de mammifères devenus spontanément tuberculeux, à 6 reprises nous avons relevé l'existence d'une *cirrhose* plus ou moins accusée : des ébauches de cirrhose ont été trouvées une fois chez le *bœuf*, une fois chez le *cheval*, 2 fois chez le *chien*, une fois chez le *cobaye* ; une cirrhose pleinement constituée a été rencontrée chez un cheval de sept ans ; chez les oiseaux, du moins chez la *poule*, le *faisan*, la *pintade* et le *perroquet*, nous n'avons relevé aucun exemple de cirrhose, mais le *cygne* nous en a fourni une belle observation.

Tuberculose expérimentale du foie et des voies biliaires.
(Nos 27, 40, 75, 91, 111, 155, 175, 221.)

Lésions histologiquement spécifiques. Tubercules. — Il était intéressant d'étudier la topographie des lésions tuberculeuses du foie selon la voie d'apport des bacilles. A cet effet, nous avons pratiqué chez le lapin, avec Claude, des inoculations dans les voies biliaires, dans l'artère hépatique et dans la veine porte.

Lorsque l'inoculation est faite dans *les voies biliaires*, les bacilles, au passage, irritent l'épithélium qu'ils franchissent pour se répandre et se fixer au delà. On observe ainsi des lésions d'angiocholite catarrhale et un développement de tubercules dans la paroi conjonctive des canaux biliaires, dans les espaces et la portion périphérique des lobules; mais le plus grand nombre des bacilles s'arrête sans doute dans la paroi des vaisseaux biliaires, car celle-ci est le principal siège des granulations. Les animaux sur lesquels on expérimente ne vivent pas assez longtemps pour que l'on puisse voir celles-ci se ramollir, déverser leur contenu dans la lumière des canaux et donner ainsi naissance à des cavernes; il est vraisemblable que chez l'homme il en peut être autrement, et que les faits de *tuberculose* dite *systématique des voies biliaires* découlent de leur infection ascensionnelle.

Lorsque l'infection est pratiquée par *l'artère hépatique*[1], la paroi conjonctive des canaux biliaires, dont elle représente le vaisseau nourricier, est encore le siège de lésions considérables, si bien que l'on peut également admettre la possibilité d'une tuberculisation des conduits de la bile par cette voie, mais les espaces portes, d'une façon générale, prennent une part plus grande au processus. Si les animaux vivent assez longtemps, d'ailleurs, les altérations, qui étaient pour ainsi dire localisées aux espaces, se généralisent, comme si les foyers primitifs d'inoculation étaient l'origine d'une infection nouvelle, et l'on constate l'existence de granulations dans les diverses parties du parenchyme.

Enfin, lorsque l'inoculation est faite dans *la veine porte*, les bacilles, retenus dans les capillaires radiés comme dans les pores d'un filtre s'arrêtent au voisinage des espaces où le microscope les montre disposés en files ou en faisceaux. Leur apparence ne se modifie pas jusqu'au quatrième jour. Ils se multiplient alors, et, le septième jour, selon un processus décrit ailleurs, commencent à naître les tubercules.

Ceux-ci offrent les deux apparences mentionnées par Laënnec et rappelées ci-dessus, ils se présentent sous la forme de *corps isolés* si l'inoculation a été discrète, et sous la forme *d'infiltrations* si elle a été massive.

1. Nous indiquerons plus loin notre technique d'inoculation du cholédoque (voir *Angiocholites expérimentales*. Pour l'injection dans l'artère hépatique, nous faisons pénétrer l'aiguille de la seringue dans une branche collatérale préalablement liée au-dessous, nous poussons l'injection, puis nous plaçons une nouvelle ligature sur l'aiguille avant de la retirer. Le cours du sang dans l'artère hépatique reste donc normal.

Pour obtenir *l'infiltration tuberculeuse*, d'ailleurs, pas n'est besoin de pratiquer l'inoculation dans la veine porte et, dans des recherches contemporaines des nôtres, M. Yersin l'a réalisée au moyen d'inoculations faites dans les veines périphériques.

L'infiltration tuberculeuse du foie se traduit macroscopiquement par l'accroissement considérable du volume de l'organe, dont le poids peut atteindre 170 grammes chez le lapin, par sa décoloration et par l'augmentation de sa consistance. A l'examen histologique, les espaces portes et les lobules dans leur portion périphérique se montrent tuberculisés d'une façon diffuse.

Nous avons fait remarquer que, contrairement à l'opinion de Straus, il ne fallait point considérer l'infiltration tuberculeuse comme caractéristique de l'inoculation au lapin du bacille des gallinacés, car, d'une part, M. Yersin l'a lui-même obtenue aussi bien par l'injection intra-veineuse de cultures d'origine bovine que par l'emploi de cultures provenant des gallinacés et d'autre part, nous avons noté, sa réalisation spontanée chez le chien.

La tuberculose du foie produite expérimentalement est encore capable de prendre une apparence qu'elle peut offrir chez l'homme, quoique exceptionnellement, à savoir celle de l'*abcès*.

A trois reprises, chez le cobaye, par l'inoculation de la tuberculose des gallinacés à laquelle il est presque réfractaire, nous avons obtenu des *abcès tuberculeux*. Dans deux cas, l'abcès était unique, atteignant presque le volume d'une noix; dans le troisième existaient près de vingt abcès, les uns profonds, les autres superficiels, plus ou moins saillants, ou même pédiculés, allant des dimensions d'un pois à celles d'une petite noisette. Le pus de ces abcès était de consistance molle et de coloration aunâtre; après son évacuation apparaissait une membrane d'enveloppe enkystante, blanchâtre et résistante. Dans les deux premiers faits, l'abcès constituait la seule lésion hépatique; dans le dernier, le parenchyme du foie était en outre le siège de granulations tuberculeuses.

Par l'examen microscopique, l'on pouvait reconnaître la structure fibreuse de la paroi des abcès. Le pus y contenu ne montrait qu'un petit nombre de bacilles de Koch; ce n'était qu'au prix de très patientes recherches qu'on pouvait en découvrir, si bien que ceux-ci auraient pu aisément passer pour stériles.

Lésions histologiquement non spécifiques, spécifiques pathogéniquement. — Rares dans la tuberculose spontanée des animaux, les lésions hépatiques histologiquement non spécifiques le sont également dans l'infection tuberculeuse expérimentale. Toutefois, à diverses reprises, nous avons pu réaliser et la *dégénérescence graisseuse* et la *cirrhose*.

La première semble surtout réclamer une grande virulence du microbe injecté; il en va en inversement de la seconde.

En 1890, avec Hanot, nous avons publié en détail l'observation d'un cobaye inoculé avec du *tubercule humain*, qui succomba au bout de quatre mois avec un *foie granuleux*, induré, et de l'ascite. Au microscope, le foie se montrait le siège de lésions cirrhotiques et tuberculeuses. La cirrhose était principalement péri-lobulaire, mais non uniquement : les lobules étaient entourés par des anneaux fibreux, desquels se détachaient de nombreuses bandes et bandelettes scléreuses qui pénétraient dans les lobules, dissociant les travées hépatiques, les comprimant et réduisant leur pôle périphérique en pseudo-canalicules biliaires.

En 1892, nous rapportions un nouvel exemple de cirrhose achevée chez un cobaye

inoculé avec du *tubercule des gallinacés*. Mais alors que, dans le cas précédent, il s'agissait à proprement parler d'un *foie granuleux tuberculeux expérimental*, dans le second, le foie, augmenté de volume, apparaissait creusé de profonds sillons, décomposé en lobes, offrant ainsi l'aspect d'un véritable *foie ficelé tuberculeux expérimental.*

Dans ces deux faits, la cirrhose était tellement typique que nous n'en avons pas rencontrée de plus accomplie chez l'homme.

Bien que le tissu scléreux ne renfermât point de bacilles, nous avions été conduits à penser que dans nos cas la cirrhose avait une origine bacillaire et avait découlé d'une évolution particulière du processus tuberculeux, en nous fondant sur la notion classique de l'évolution fibreuse possible des tubercules et aussi parce que, d'une part, la cirrhose offrait dans le foie de nos animaux la même topographie que l'infiltration tuberculeuse expérimentale et que, d'autre part, les tubercules qui coexistaient avec la cirrhose manifestaient une grande tendance à la sclérose.

Mais il ne faudrait pas généraliser ces conclusions et les transporter sur le terrain de la pathologie humaine intégralement.

A côté de faits dans lesquels il est probable que la sclérose relève de l'évolution fibreuse des tubercules et par suite d'une action immédiate des bacilles tuberculeux, comme par exemple celui que nous avons relaté où la cirrhose était partielle, il est très vraisemblable qu'il en existe d'autres où la toxine tuberculeuse intervient, soit seule, soit associée à d'autres toxines ou à d'autres poisons, l'alcool par exemple.

Quoi qu'il en soit, la possibilité de réaliser expérimentalement la cirrhose tuberculeuse, établie par nos observations, ne devait pas tarder à être vérifiée par les expériences de Pilliet, de MM. Widal, Bezançon et Haushalter.

En même temps, aussi, était vérifiée notre théorie de la cirrhose tuberculeuse applicable d'ailleurs également aux abcès tuberculeux, théorie d'après laquelle « la cirrhose hépatique tuberculeuse et l'abcès tuberculeux doivent être considérés comme procédant essentiellement d'une virulence insuffisante des bacilles inoculés pour l'espèce expérimentée, ou, si l'on veut, comme procédant d'un état réfractaire relatif de l'espèce expérimentée pour les bacilles inoculés ».

Nos déductions étaient fondées sur cette double notion que, d'une part, le cobaye, très sensible à la tuberculose humaine, succombe, après l'inoculation, le foie rempli de tubercules et, sauf de très rares exceptions, sans cirrhose et sans abcès, alors que, d'autre part, le même animal, presque réfractaire à la tuberculose des gallinacés, présente souvent dans le foie, après l'inoculation, soit des tubercules fibreux, soit des ébauches de cirrhose, soit une cirrhose confirmée, soit des abcès. Or, MM. Widal et Bezançon ayant obtenu chez un cobaye une cirrhose du foie après inoculation du bacille tuberculeux humain, entrant dans nos vues, interprétèrent l'évolution particulière des lésions hépatiques par l'ancienneté et la bénignité de la tuberculose locale qui avait été utilisée pour l'expérience.

MORVE DU FOIE

Cirrhose morveuse du foie chez le cheval. (N°s 95, 173.)

Nous avons relaté le premier exemple connu de *cirrhose morveuse du foie.*

La cirrhose, dans ce fait, était, par excellence, périlobulaire, mais non exclusivement, car elle envoyait de nombreuses expansions dans les lobules eux-mêmes. Elle était riche en néocanalicules biliaires, pauvre en vaisseaux sanguins et il était incontestable que, parmi les veinules et les artérioles périlobulaires normales, un grand nombre avait disparu par oblitération. Les veines centrales elles-mêmes étaient, pour la plupart, oblitérées ou rétrécies dans leur calibre, par suite d'un épaississement de leur paroi. Dans la plus grande partie de son étendue, la cirrhose était représentée par du tissu conjonctif scléreux, d'une grande densité, par places, elle se montrait riche en cellules rondes, agminées ou disséminées dans sa substance; enfin sur les bords du tissu scléreux se montraient des nodules morveux que l'on rencontrait aussi dans le parenchyme normal.

Il convient de rapprocher de ce fait notre observation de *cirrhose musculaire tuberculeuse* relevée chez le cheval; nos observations de *cirrhose hépatique tuberculeuse spontanée* relevées chez le cobaye, le cheval, le cygne; nos observations de *cirrhose tuberculeuse expérimentale* produites chez le cobaye; enfin les observations de *cirrhose tuberculeuse* et *syphilitique* mentionnées chez l'homme. Désormais, la morve devra être comptée comme une cause possible de cirrhose hépatique d'une part, d'autre part, le cheval envisagé comme un animal prédisposé aux processus scléreux.

CONGESTION DU FOIE

Nouvelle théorie du foie cardiaque. (N° 167.)

Examiné au microscope, le foie cardiaque se montre, à la *phase congestive*, divisé en une série de territoires polygonaux au centre desquels se dessinent des espaces porto-biliaires et dont la périphérie est limitée par des capillaires dilatés qui réunissent les unes aux autres les veines centrales des lobules hépatiques; en un mot, le *foie* est *interverti*; à la *phase scléreuse*, l'apparence est la même, avec cette particularité que des lésions cirrhotiques se sont développées le long des capillaires dilatés, c'est-à-dire à la périphérie des lobules intervertis.

M. Sabourin a tiré de ces apparences un argument en faveur de la théorie qui lui est chère, d'après laquelle le foie serait composé de *lobules biliaires* et d'après laquelle l'anatomie pathologique du foie serait incompréhensible sans cette notion.

Or, selon nous, le lobule biliaire n'a rien à faire dans l'interprétation des apparences que prennent les lésions congestives et scléreuses du foie dans les cardiopathies asystoliques.

L'interversion du foie, c'est-à-dire la substitution aux lobules hépatiques de lobules ayant pour centre les espaces porto-biliaires, est fatale, étant donnée la physiologie

pathologique du foie cardiaque. Effectivement, les espaces porto-biliaires représentent, à défaut de tissu osseux, le véritable squelette du foie et l'on s'explique bien qu'une inondation sanguine partant des veines centrales entraîne l'écrasement progressif du parenchyme hépatique, en respectant en dernier lieu les portions de celui-ci qui s'appuient sur les piliers de résistance de l'organe, c'est-à-dire sur les espaces portes. Pour expliquer la topographie des lésions congestives puis scléreuses du foie cardiaque et la pseudo-réapparition du lobule biliaire, nous pensons donc qu'il faut simplement invoquer une loi de physique, là où M. Sabourin aperçoit la marque d'un retour atavique ou embryogénique.

Syndrome d'hypertension sus-hépatique. (N° 245.)

Les anciens qui parlaient de *pléthore de la veine porte* n'en connaissaient pas en réalité les véritables caractères. Ceux-ci ont été exposés ailleurs sous la désignation de *syndrome d'hypertension portale*. Ici, nous décrirons en quelques lignes un syndrome voisin du précédent, mais qui cependant doit en être soigneusement distingué, pour lequel nous avons proposé l'appellation de *syndrome d'hypertension sus-hépatique*.

L'évolution de ce syndrome comprend deux phases bien distinctes; dans la première s'observent des symptômes purement hépatiques : *tuméfaction du foie, battements du foie, douleur du foie, ictère*.

Nous nous abstiendrons soigneusement de les décrire, car ce sont les symptômes bien connus du *foie congestif* ou *cardiaque*. Disons seulement un mot de l'ictère. Ce signe est le premier du syndrome : avant que le foie n'ait commencé à déborder les côtes droites, déjà on peut trouver de la bile dans le sang; à la cholémie, bientôt se joint une légère teinte jaunâtre des téguments.

Dans la deuxième phase, la résistance du foie a été vaincue, le rôle d'écluse protectrice qu'il exerçait vis-à-vis des autres viscères abdominaux est ainsi supprimé et, alors, aux symptômes hépatiques s'en ajoutent d'autres qui témoignent d'*un certain degré de gêne portale*. Toutefois, il s'en faut que l'on voie s'associer aux symptômes hépatiques le *syndrome d'hypertension portale* tel que nous l'avons décrit. L'*opsiurie* manque et le *développement des veines sous-cutanées abdominales*; la *rate*, généralement, n'est guère augmentée de volume; les *hémorragies gastro-intestinales* et les *hémorroïdes* sont rares, si tant est qu'elles existent; l'*ascite* seule est assez fréquente, avec cette particularité d'ailleurs que la tension du liquide intra-peritonéal ne semble pas y devenir aussi notable que dans le syndrome d'hypertension portale.

Nous savons bien les raisons pour lesquelles certains signes du syndrome d'hypertension portale font défaut, comme le développement excessif des veines sous-cutanées; nous comprenons moins bien les raisons pour lesquelles, au contraire, d'autres signes de ce syndrome manquent ou du moins deviennent peu appréciables, comme la splénomégalie.

Quoi qu'il en soit, on voit combien diffère le syndrome d'hypertension sus-hépatique du syndrome d'hypertension portale.

Le premier de ces syndromes, d'ailleurs, fait communément partie d'un syndrome plus vaste, celui de l'*hypertension veineuse généralisée*; en regard de lui d'autre part, comme en regard du syndrome d'hypertension portale, se développe le *syndrome d'hypotension artérielle*.

La valeur séméiologique du syndrome d'hypertension sus-hépatique est fort claire: les cardiopathies asystoliques en représentent la cause principale; à côté d'elles, mais assez loin, se placent les maladies chroniques de l'appareil respiratoire et les malformations thoraciques.

PÉRIHÉPATITE

Symphyse péricardo-périhépatique. (Nos 147, 148, 173.)

L'association d'une symphyse du péricarde à une symphyse périhépatique crée un complexus particulier, pour lequel, avec Garnier, nous avons proposé la désignation de *symphyse péricardo-périhépatique*.

Cette association n'est pas très rare, puisque, du cas personnel que nous avons publié, nous avons pu en rapprocher onze autres disséminés dans les auteurs.

Nous n'avons pas à discuter ici les vues qui ont été émises par d'autres observateurs sur ce type anatomo-clinique. Pour nous, il découle d'une action pathogène exercée simultanément sur le péricarde et sur le péritoine perihépatique à la faveur des lymphatiques du diaphragme: une péricardite et une péritonite localisée évoluent ainsi parallèlement, qui peuvent aboutir à la symphyse péricardo-périhépatique et qui aussi peuvent donner naissance à la sclérose des organes qu'enveloppent les séreuses: cirrhose cardiaque péricardogène ici, cirrhose hépatique périhépatogène là.

Cliniquement l'affection évolue d'ordinaire à la façon d'une symphyse du péricarde; dans notre cas, l'auscultation du cœur permettait de percevoir *un bruit de rappel paradoxal*; le foie est augmenté de volume, ferme, à bord mousse, inextensible; il y a de l'ascite, le malade succombe généralement dans l'asystolie.

Anatomo-pathologiquement on constate avec la symphyse du péricarde celle du péritoine périhépatique: le foie est entouré d'une coque blanche, épaisse, dure, c'est le *foie glacé*; il peut y avoir de la *cirrhose périhépatogène*, il y a souvent de la périsplénite.

Cirrhose périhépatogène. (Nos 148, 173.)

A côté des cirrhoses à point de départ biliaire, veineux et artériel, périlobulaire et centrolobulaire, il convient de faire une place à la cirrhose qui procède du péritoine

périhépatique, envahit le foie, d'une façon centripète, de la surface vers la profondeur; avec Garnier, nous avons donné à ce type de sclérose la qualification de *périhépatogène.*

Quand la cirrhose périhépatogène est bien développée, comme dans le cas que nous avons publié, on voit, sur une surface de section du foie comprenant toute son épaisseur, des bandes fibreuses qui, émanées de la capsule de Glisson, pénètrent dans le parenchyme hépatique où elles se ramifient; près de la surface du foie, les bandes conjonctives sont nombreuses et épaisses, elles deviennent plus rares et plus déliées dans la profondeur.

A l'examen histologique, l'aspect varie, selon qu'on examine la zone corticale du foie, la zone centrale ou la zone intermédiaire. Dans la zone corticale, le tissu conjonctif occupe une très large place; sur certains points, il est plus abondant que le parenchyme lui-même; il est représenté par des bandes fibreuses épaisses détachées de la capsule de Glisson, suivant de préférence les espaces portes, ramifiées, anastomosées entre elles. Dans la zone intermédiaire, la cirrhose est beaucoup moins accusée et le parenchyme l'emporte de beaucoup en abondance. Enfin, dans la zone centrale, la cirrhose n'existe pour ainsi dire plus et c'est à peine s'il existe un léger élargissement des espaces.

L'existence d'une cirrhose d'origine péritonéale était admise, ou plutôt soupçonnée ; en tout cas, on n'avait jamais rapporté d'observation dans laquelle la cirrhose avait envahi la totalité ou la presque totalité du foie. C'est ainsi que, dans un cas de Poulain, comme d'ailleurs dans l'observation du professeur Déjerine et de M. Huet, c'est à peine si le tissu de sclérose pénétrait dans la zone du foie la plus périphérique. Désormais, la cirrhose périhépatogène devra entrer en ligne de compte.

CIRRHOSES PORTALES

Classification des cirrhoses. (Nos 146, 173.)

Hanot a dit justement que la connaissance de la voie d'apport au foie de l'agent cirrhogène est ce qui importe le plus au diagnostic et que la connaissance de l'état anatomique de la cellule hépatique est ce qui importe le plus au pronostic. Il aurait pu ajouter que la connaissance de la cause de la cirrhose est ce qui importe le plus au traitement et citer à l'appui de cette proposition l'exemple de la cirrhose syphilitique.

La meilleure classification des cirrhoses serait celle qui tiendrait compte de ces 3 éléments : 1° *voie d'apport au foie de l'agent cirrhogène*; 2° *état anatomique du parenchyme hépatique* ; 3° *étiologie de la cirrhose.*

Les voies d'apport sont au nombre de 2 principales : la veine porte et les voies biliaires ; mais il en existe une troisième exceptionnelle, la voie péritonéale, par laquelle se produit la *cirrhose périhépatogène.* Les cirrhoses d'origine portale, qui sont les plus fréquentes, pourraient être distinguées, en tenant compte de l'évolution exclusive du processus cirrhotique autour des veines, ou bien à la fois autour des veines et des

capillaires, en *cirrhoses biveineuses*, qui sont *annulaires*, et en *cirrhoses biveineuses et péricapillaires*, qui sont *diffuses*.

Le parenchyme hépatique est *atrophié*, *hypertrophié*, ou *altéré*, dans les cirrhoses veineuses du moins, car, dans les biliaires, il s'oriente d'une façon presque uniforme vers l'hypertrophie seulement. On pourrait donc subdiviser les cirrhoses veineuses en *simples* et *compliquées*, pour employer les qualificatifs que nous avons proposés dans notre *Rapport du Congrès de Moscou*, consacré aux *Formes cliniques des cirrhoses du foie*, les cirrhoses simples comprenant des *formes atrophique* et *hypertrophique*, les cirrhoses compliquées comprenant des formes dans lesquelles le parenchyme est en *dégénérescence graisseuse* en *surchage pigmentaire*, en état *d'hépatite parenchymateuse* ou *d'adéno-épithéliome*.

Il resterait à mentionner en regard de chaque type ainsi individualisé la série des causes susceptibles de lui donner naissance, entre lesquelles certaines se retrouvent avec une fréquence remarquable : *l'alcoolisme*, *la tuberculose*, *la syphilis*, *l'impaludisme*.

Cirrhose hypertrophique alcoolique. (Nos 42, 43, 44, 173 et *Thèse de Douarre*[1].)

Avec Hanot, sous la désignation de *cirrhose hypertrophique alcoolique*, nous avons décrit un *nouveau type anatomo-clinique* de cirrhose hépatique, auquel conviendrait, d'après les principes de classification énoncés ci-dessus, l'appellation de *cirrhose veineuse simple hypertrophique alcoolique*.

L'étiologie de cette cirrhose est la même que celle de la cirrhose de Laënnec, c'est-à-dire que l'alcool en est le facteur principal. De graine identique, c'est dans le terrain où elles germent que les deux cirrhoses semblent puiser leurs différences : ici, l'organisme se défend mal, le parenchyme du foie s'atrophie et se réalise le type aperçu par Laënnec; là, l'organisme lutte, la cellule hépatique résiste et la cirrhose se constitue sur le mode hypertrophique.

Les *symptômes* initiaux de la cirrhose alcoolique sont peu dissemblables, qu'elle soit atrophique ou hypertrophique.

Plus tard, parvenue à la phase d'état, la cirrhose alcoolique hypertrophique offre les mêmes modalités cliniques que la cirrhose atrophique. Elle peut demeurer *latente*, comme elle, et n'être découverte qu'à l'autopsie. Comme elle, encore, et plus souvent qu'elle, elle peut demeurer *fruste*, ne donnant lieu qu'à un tableau symptomatique ébauché, où manque par exemple l'ascite, ainsi que dans la variété à laquelle nous consacrerons ci-dessous un paragraphe spécial. Comme elle, enfin, elle peut revêtir une *forme achevée*, riche en manifestations morbides : on constate alors des troubles dyspeptiques, l'ascite, un développement anormal des veines sous-cutanées abdominales, des hémorroïdes, l'opsiurie, l'hypotension artérielle, la tachycardie, l'oligurie, des urines foncées de teinte bière forte, l'urobilinurie, une coloration jaunâtre et terreuse des téguments, une cholémie légère, des

1. Douarre. *Contribution à l'étude de la cirrhose alcoolique hypertrophique*. Thèse Doct., Paris, 1890.

varicosités veineuses et des étoiles vasculaires, notamment à la face, des nævi, des hémorragies et surtout des épistaxis et des gingivorragies (voir thèse de Douarre).

Mais, alors, trois ordres de symptômes différencient le type morbide dont il s'agit de la cirrhose de Laënnec : l'état physique du foie, son état fonctionnel et l'état général.

Dans notre type de cirrhose, au lieu d'être plus ou moins notablement diminué de volume, le foie est en hypermégalie, comme il est aisé surtout de le reconnaître après la paracentèse abdominale : il déborde ses limites normales et, dépassant sur la ligne mammaire droite le rebord costal, de plusieurs travers de doigt, il offre à la palpation une consistance ferme, un rebord mousse et parfois une surface hérissée de légères inégalités. La rate, d'une façon générale, se comporte comme le foie : elle est plus souvent grosse et ordinairement plus grosse que dans la maladie de Laënnec.

Au lieu d'être en état d'insuffisance, comme dans la cirrhose atrophique, le foie, hypertrophié, fonctionne d'une façon sensiblement normale : la glycosurie expérimentale et la glycosurie alimentaire font défaut, ou du moins, lorsqu'elles existent, sont légères et peuvent être attribuées au développement anormal de la circulation collatérale; le taux de l'urée est physiologique ou à peine affaibli; la toxicité urinaire n'est pas accrue, et il n'existe pas d'indicanurie.

C'est sans doute au fonctionnement à peu près régulier du foie qu'il faut attribuer chez les sujets atteints de cirrhose alcoolique hypertrophique la conservation relativement bonne de l'état général : l'amaigrissement n'est pas niable, ni la perte des forces, ni la mauvaise mine; mais ces symptômes sont moins marqués que dans la cirrhose atrophique.

Ainsi constitué, le type morbide que nous décrivons est d'un diagnostic facile, si l'on n'ignore pas que, comme l'impaludisme et la syphilis, l'alcoolisme est capable d'amener le développement d'une cirrhose avec hypertrophie permanente du foie, sinon, l'on sera nécessairement conduit à un *diagnostic* erroné. L'un de ceux que nous avons vu faire le plus souvent est celui de *congestion du foie d'origine alcoolique*. Cependant, la distinction est des plus faciles, même à ne s'en tenir qu'à l'état différent du foie lui-même dans les deux états morbides, car, dans la congestion, le foie est douloureux et, dans la cirrhose, indolore; dans la congestion, le foie est moins ferme et son bord est moins mousse que dans la cirrhose; dans la congestion, enfin, le foie rétrocède en quelques jours sous l'action du régime lacté, alors qu'il ne se modifie pas dans la cirrhose.

La notion de l'existence d'une cirrhose hypertrophique d'origine alcoolique importe donc au diagnostic; mais c'est surtout au point de vue du *pronostic* qu'elle présente le plus grand intérêt. Si, en effet, la cirrhose alcoolique atrophique est susceptible, sinon de guérir en tant que lésion, du moins de s'amender, au point de permettre la disparition de certains symptômes tels que l'ascite et de s'accommoder d'une survie plus ou moins longue, en réalité, les faits de cet ordre constituent de

véritables exceptions, en regard de la multiplicité des cas suivis de mort. Il n'en est pas de même en ce qui concerne la cirrhose hypertrophique. Relativement au nombre des autopsies, le nombre des guérisons en est considérable, puisque les deux tiers des exemples, qui ont été fournis d'amélioration ou de « guérison » de la cirrhose, se rattachent, à y regarder de près, à cette modalité pathologique.

La condition *sine qua non* de la curabilité des symptômes de la cirrhose alcoolique hypertrophique consiste en la suppression de l'agent pathogène, l'alcool, et en la soumission à un régime sévère, tel que le régime lacté; plus tard, on pourra permettre le régime lacto-végétarien. Les iodures, les mercuriaux, le calomel en particulier, ne sont pas sans efficacité et, pour combattre l'ascite, il peut être utile de recourir aux purgatifs, aux sudorifiques et à la ponction.

Sous l'influence de ce traitement, l'ascite peut rétrocéder ou bien, après une ou plusieurs ponctions, cesser de se reproduire. La disparition de l'ascite ne s'accompagne pas d'un développement progressif des veines sous-cutanées abdominales, mais, au contraire, d'un affaissement, qui prouve que les voies circulatoires intra-hépatiques sont devenues plus perméables. La perméabilité plus grande du foie est encore attestée par l'affaissement des hémorroïdes, par la cessation des hémorragies rectales et même quelquefois par la rétraction de la rate; les urines deviennent plus abondantes, reprennent leur coloration normale et l'opsiurie elle-même disparaît comme nous l'avons noté récemment dans un cas. Tous les désordres d'origine cirrhotique peuvent ainsi s'effacer peu à peu l'un après l'autre : l'état des fonctions digestives s'amende, les hémorragies cessent, les varicosités, les étoiles vasculaires et les nævi eux-mêmes parfois s'effacent. L'état général s'améliore également ; l'embonpoint renaît avec la vigueur.

Quelquefois la rétraction du foie s'effectue parallèlement, dans une certaine mesure, à la rétrocession des troubles subordonnés à la cirrhose; mais, dans l'immense majorité des cas, cette rétraction est nulle ou à peu près, et le foie demeure définitivement hypertrophié.

Il ne peut donc être question, nous le répétons, à proprement parler de guérison, mais de l'établissement d'un *modus vivendi* assez précaire, qui permet aisément les rechutes et qui ne défend pas, bien entendu, d'une façon absolue contre la mort.

Celle-ci survient rarement dans le coma hypothermique ou dans l'anémie séreuse. Ordinairement elle est le fait d'une grande hémorragie gastro-intestinale. Quelquefois aussi elle est causée par une complication, encore que les maladies infectieuses intercurrentes, l'érysipèle, par exemple, ou la pneumonie, soient ici moins graves que dans la cirrhose atrophique.

Aussi avons-nous pu fixer les caractères *anatomo-pathologiques* de la cirrhose alcoolique hypertrophique; ils peuvent être résumés brièvement : le foie atteint le poids de 2 kilogrammes, 2 kilogr. 500 ou même 3 kilogrammes. Ses bords sont moins

tranchants qu'à l'état normal, sa couleur est gris jaunâtre ou jaune rosé; sa surface est hérissée de saillies parfois assez notables, habituellement petites, des dimensions d'un grain de mil, d'une lentille ou d'un pois, disséminées principalement sur le bord postérieur ou sur le lobe gauche; ces saillies deviennent plus apparentes après l'enlèvement de la capsule de Glisson, lorsque celui-ci est possible; d'une façon générale, elles sont moins nombreuses et moins accusées que dans la cirrhose atrophique, si bien que la surface du foie demeure beaucoup plus lisse que dans cette dernière.

Le parenchyme hépatique, d'une consistance accrue, crie sous le scalpel; sur une surface de section, il se montre divisé en granulations jaunâtres par des anneaux fibreux rosés.

L'hypertrophie de la rate accompagne souvent celle du foie et habituellement son poids dépasse 500 grammes. Les veines portes accessoires sont anormalement développées. La cavité péritonéale renferme ordinairement une quantité de liquide plus ou moins considérable.

A l'examen *microscopique*, le tissu du foie se montre segmenté par des anneaux de tissu conjonctif qui le décomposent en îlots de dimensions inégales. Les anneaux cirrhotiques contiennent la totalité des espaces portes et la majorité des veines du système sus-hépatique. Ils sont formés de tissu fibreux assez riche par places en cellules rondes, creusé d'angiectasies capillaires et sillonné en quelques points de néo-canalicules biliaires.

En somme, comme la cirrhose alcoolique atrophique, l'hypertrophique est une *sclérose annulaire* et une *sclérose périveineuse*. Ce n'est donc point dans la topographie des lésions scléreuses que l'on doit chercher la raison de l'atrophie ou de l'hypermégalie du foie dans les cirrhoses alcooliques. Il est nécessaire de faire intervenir, d'une part, la question d'épaisseur et de rétractilité des anneaux scléreux et d'autre part, celle de la manière d'être de l'élément parenchymateux, en face de l'évolution cirrhotique.

Nous n'avons pas à déterminer ici les raisons de la diminution de volume du foie dans la cirrhose alcoolique atrophique; il nous serait aisé, avec les auteurs, d'invoquer la disparition d'un certain nombre de cellules hépatiques enserrées et comprimées par les anneaux scléreux épais et rétractiles de la cirrhose.

En ce qui concerne l'augmentation de volume du foie dans la cirrhose hypertrophique, elle est le résultat d'un processus complexe : d'un côté, au parenchyme hépatique normal s'ajoute un tissu anormal composé d'anneaux fibreux, creusé de nombreuses angiectasies capillaires; d'un autre côté, les travées hépatiques, loin de disparaître en même temps qu'évolue le tissu de sclérose, peuvent, ainsi que nous l'avons observé, s'hypertrophier par places, justifiant ainsi, au sens strict, notre qualificatif d'*hypertrophique*.

Toute interprétation mise à part, c'est un fait, que l'abus des boissons alcooliques

conduit soit à l'atrophie, soit à l'hypertrophie scléreuse du foie et qu'ainsi se constituent deux types anatomo-cliniques bien dissemblables : la *cirrhose de Laënnec* et la *cirrhose alcoolique hypertrophique*. Dans l'immense majorité des cas, le foie, sous l'action de l'alcool, s'oriente franchement vers l'un ou l'autre de ces types, mais il ne faut pas méconnaître que l'on peut rencontrer une série de faits intermédiaires qui les relient l'un à l'autre et en établissent la parenté.

Cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique. (N° 176.)

Nous avons spécifié ci-dessus, qu'au point de vue clinique on peut ranger les observations de *cirrhose alcoolique hypertrophique* dans trois catégories : ou bien la cirrhose est *latente*, ou bien elle est *fruste*; ou bien elle offre une symptomatologie *achevée*.

Nous avons jugé utile de consacrer une description particulière à l'une des modalités de la *cirrhose alcoolique hypertrophique fruste* pour laquelle nous avons proposé l'étiquette très explicite de *cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique*.

Tantôt et le plus souvent, il s'agit de malades chez lesquels l'ascite ne s'est jamais manifestée et tantôt de malades chez lesquels, après avoir apparu, elle a cessé de se reproduire à la suite d'un nombre variable de ponctions.

Lorsque, dans la cirrhose alcoolique hypertrophique, existe l'ascite accompagnée d'un développement anormal de la circulation tégumentaire de l'abdomen, lorsqu'en un mot la maladie affecte une forme achevée, il est communément aisé de reconnaître, à ces signes, une cirrhose veineuse; mais lorsque l'ascite fait défaut, au contraire, le *diagnostic* souvent hésite, assez souvent même il erre et notamment l'idée de la présence d'un kyste hydatique est fréquemment exprimée. C'est pourquoi nous n'avons pas jugé superflu d'attirer d'une façon particulière l'attention des médecins sur cette modalité clinique.

L'absence relativement fréquente de l'ascite, dans la cirrhose alcoolique hypertrophique, tient sans doute à ce que le foie y demeure plus perméable à la circulation veineuse que dans le type rencontré par Laënnec.

Dès que l'imperméabilité du foie se manifeste, la circulation veineuse tégumentaire des parois abdominales prend un développement supplémentaire. Celui-ci est souvent immodéré, et nous avons relaté deux faits dans lesquels les veines des parois abdominales avaient atteint un tel calibre que, dans aucun cas de cirrhose de Laënnec, nous n'avons rien observé de semblable.

De même que l'ascite, le développement anormal des veines fait défaut, plus souvent dans la cirrhose hypertrophique que dans l'atrophique, mais, quand il se montre, il est susceptible d'atteindre un degré plus notable que dans cette dernière. A notre avis, la possibilité d'un développement excessif de la circulation collatérale, dans la cirrhose hypertrophique, tient aux mêmes causes qui commandent l'hépatomégalie et l'habituelle splénomégalie, nous voulons dire qu'elle est liée à une défense héroïque de

l'organisme. Ce que le parenchyme du foie et ce que la rate font, de leur part, est réalisé, de leur côté, par les veines capables de dériver le sang qui physiologiquement devrait parcourir la veine porte, si bien que nous avons pu voir l'un de des vaisseaux, normalement invisible, atteindre le monstrueux calibre de 8 millimètres.

La cirrhose alcoolique hypertrophique est donc celle que réalisent les organismes qui se défendent, à l'encontre de la cirrhose de Laënnec, qui appartient à ceux qui se rendent. Tout réagit dans la cirrhose hypertrophique, le foie et aussi le plus souvent la rate qui augmentent de volume, les veines collatérales qui se multiplient et se dilatent.

Dans ces conditions, se conçoit la bénignité relative de la cirrhose hypertrophique et de fait, souvent la survie est de longue durée. Les malades échappent au coma hypothermique auquel conduit fréquemment l'insuffisance hépatique de la cirrhose de Laënnec ; ils échappent à l'*anémie séreuse* qui est l'aboutissant possible de ponctions répétées, soit parce que la gêne circulatoire intra-hépatique est trop peu accentuée pour déterminer la production de l'ascite, soit parce que le riche développement de la circulation veineuse collatérale remédie aux conséquences d'une gêne notable de la progression du sang dans la veine porte. Ils ne sont pas exempts de toute complication, cependant, et même il est un danger qui les menace plus que dans la cirrhose de Laënnec, nous voulons parler de celui d'*une hémorragie interne gastro-œsophagienne.*

C'est par une semblable complication que sont emportés un grand nombre de malades affectés de cirrhose alcoolique hypertrophique, aussi doit-elle être toujours présente à l'esprit des médecins. Après ce que nous venons d'écrire, le mécanisme s'en conçoit aisément. Si la circulation chez ces malades se développe à la surface d'une façon inusitée, il en est de même dans la profondeur : d'où la rupture facile des vaisseaux gastro-œsophagiens. C'est donc par un procédé original, non d'une façon passive, comme dans la maladie de Laënnec, mais en se défendant et du fait de l'exagération pour ainsi dire d'un moyen de défense, que l'organisme succombe dans la cirrhose alcoolique hypertrophique.

Cirrhose alcoolique hypertrophique diabétigène. (N° 205.)

La cirrhose alcoolique *atrophique* peut parfois s'accompagner d'une glycosurie, qui, alors, est superposable à celle du *diabète par anhépatie*, mais reste au second plan en raison de la netteté et de l'importance des symptômes hépatiques, en raison aussi de la rapidité de l'évolution.

Au contraire, la cirrhose alcoolique *hypertrophique* peut s'accompagner d'un diabète beaucoup plus apparent, qui peut même masquer plus ou moins complètement les symptômes de la maladie du foie. Ce sont ces cas de *cirrhose hypertrophique alcoolique diabétigène* que nous avons récemment étudiés avec Lereboullet.

Bien qu'ils ne soient pas exceptionnels, ils n'avaient guère été mentionnés par les classiques; si exceptionnellement on avait parlé de la coexistence du diabète et de la cirrhose hypertrophique, on considérait celle-ci plutôt comme une complication que comme une cause, et on s'abstenait de tout commentaire sur son rôle diabétigène; ceux qui, comme M. Glenard, signalaient la fréquence de « l'hypertrophie indurée et indolente » du foie chez les alcooliques atteints de diabète, ne pensaient pas que la cirrhose alcoolique hypertrophique pût engendrer la glycémie avec ses conséquences.

Nous avons rapporté des exemples qui démontrent cette subordination du diabète à la lésion hépatique et nous avons exposé les principaux caractères cliniques qui distinguent ces faits.

La plupart appartiennent à la forme de cirrhose que nous avons décrite sous le nom de *cirrhose hypertrophique alcoolique anascitique*. On y retrouve, plus ou moins apparents, trois ordres de *symptômes* :

1° Des *symptômes d'éthylisme*, qui, outre les antécédents avoués des malades, consistent suivant les cas en cauchemars, crampes, tremblements, pituites, etc.

2° Des *symptômes de cirrhose*. Le foie est gros, mesurant 20 centimètres et plus sur la ligne médiane; il est dur, à bord plus ou moins épaissi. La rate, parfois normale, est plus souvent hypertrophiée. La circulation collatérale existe en général de manière plus ou moins marquée, mais peut faire défaut. L'ascite manque ou est à peine apparente. La face est jaunâtre, terreuse, avec quelques varicosités des pommettes. Souvent enfin nous avons noté l'existence d'hémorragies diverses (épistaxis, gingivorragies).

3° Des *signes de diabète*. Dans les cas les plus nets, le taux de la glycosurie est très élevé. L'un de nos malades a eu jusqu'à 200 grammes par 24 heures. L'azoturie peut alors être très marquée et chez ce malade elle a atteint 60 grammes par 24 heures. Elle est en tout cas relativement considérable, étant donnée l'affection hépatique coexistante. Dans d'autres cas, la glycosurie est peu intense, mais évoluant parallèlement à l'affection hépatique, disparaissant sous l'influence du repos et du régime, revenant dès les abus. La polydipsie, la polyurie existent en général. La polyphagie elle-même ne fait pas défaut dans certains cas. Nous avons pu noter enfin l'existence de divers autres signes du diabète, tel notamment que la gingivite expulsive.

L'*évolution* de la cirrhose diabétique est variable. Dans certains cas, le diabète reste au second plan; dans d'autres, plus nombreux, *il passe au premier* avec tout son cortège symptomatique, l'autophagie elle-même comprise, si bien que le *diagnostic* communément porté est celui de diabète avec lésions du foie d'origine diabétique. La cure de Vichy souvent ordonnée exerce, comme dans toutes les lésions organiques du foie, une action désastreuse.

Le diabète cependant n'est pas primitif, mais sous la dépendance de la lésion hépatique, et, pour nous, son mécanisme doit être recherché dans l'hyperfonctionnement de la cellule hépatique. Notre interprétation se base sur l'hypertrophie de l'organe, sur l'absence de signes d'insuffisance hépatique et au contraire l'existence d'indices d'hyperfonctionnement (glycosurie et azoturie élevées), sur les effets favorables

de l'opothérapie pancréatique et défavorables de l'opothérapie hépatique, enfin sur les analogies étroites qui existent entre la cirrhose diabétique dont nous traitons et la *cirrhose pigmentaire diabétique.*

Cirrhose hypertrophique pigmentaire. (N°s 66, 115, 200, 201, et *Thèse de Caramanos* [1].)

Longtemps la désignation de *cirrhose hypertrophique pigmentaire* a été usitée comme synonyme de *diabète bronzé* et le type décrit par Hanot et Chauffard semblait avoir une autonomie complète, très distincte et des cirrhoses pigmentaires paludéennes étudiées par Kelsch et Kiener et des cirrhoses veineuses ordinaires.

Actuellement, il en est tout autrement et il semble, d'une part, qu'il y ait lieu de distinguer dans les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires au moins deux variétés, suivant qu'elles s'accompagnent ou non de diabète, d'autre part, que le diabète doive être regardé non comme une cause, mais comme une conséquence possible, quoique inconstante, de la cirrhose pigmentaire.

Dès 1892, nous avons, le premier, montré que le *pigment du diabète bronzé ne diffère pas du pigment ocre des paludéens.* Depuis lors, d'autres observateurs l'ont vérifié à leur tour. Le pigment de la cirrhose pigmentaire résiste effectivement aux acides et aux alcalis et offre la réaction ferrique mise en évidence par l'action du sulfhydrate d'ammoniaque et du ferrocyanure de potassium.

Plus récemment, en 1896, nous avons établi, en même temps que M. Letulle, le *rôle étiologique possible de l'alcoolisme dans la production de la cirrhose hypertrophique pigmentaire.* Nous avons en effet publié avec Grenet un cas de cirrhose alcoolique hypertrophique typique, dans lequel, à l'autopsie, outre les lésions scléreuses, on trouvait des amas de pigment infiltrant le tissu scléreux et le parenchyme; ce pigment était du pigment ferrugineux. Depuis, d'autres faits ont été publiés et il est désormais établi que, *de même que l'on peut observer*, comme nous l'avons prouvé, *des cirrhoses alcooliques hypertrophiques diabétiques sans pigmentation, on peut rencontrer des cirrhoses alcooliques hypertrophiques pigmentaires sans diabète.*

La pigmentation apparaît donc comme un élément surajouté, important, mais qui ne suffit pas à donner aux cirrhoses hypertrophiques pigmentaires une véritable spécificité. Anatomiquement, les lésions que l'on a décrites et que nous avons observées, n'ont rien de très caractéristique, en dehors de la pigmentation; cependant il convient de faire une mention particulière de l'épaississement souvent considérable qu'offrent les ramifications de l'artère hépatique.

Enfin, au point de vue de leur évolution, les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires n'ont pas toujours cette marche rapidement fatale qu'on a donnée comme un de leurs

1. Caramaños. *Des cachexies pigmentaires.* Thèse Doct., Paris, 1897.

traits essentiels, et nous avons observé, avec Lereboullet, des cas de *cirrhose pigmentaire* accompagnée ou non de diabète *à évolution chronique, bénigne et parfois curable*.

La pigmentation a été souvent discutée au point de vue pathogénique dans la cirrhose hypertrophique pigmentaire simple aussi bien que dans la cirrhose hypertrophique diabétigène. Le terme de *dégénérescence pigmentaire* employé semblait impliquer l'idée d'une insuffisance fonctionnelle de la cellule. Or, nos recherches ont au contraire montré qu'il fallait un hyperfonctionnement, ou tout au moins un bon fonctionnement de la cellule hépatique pour que la pigmentation se produise et que la pigmentation effectuée, la cellule n'était point en état d'insuffisance.

Déjà nous avons constaté, il y a de longues années, que dans un foie atteint d'hépatite nodulaire (*in* thèse Caramanos) les cellules malades étaient indemnes d'infiltration et conservaient leur apparence propre au milieu du parenchyme tatoué. Ceci nous portait à admettre dans les cirrhoses pigmentaires, l'activité des cellules épithéliales. Mais une démonstration plus complète était nécessaire. Aussi avons-nous cherché avec Castaigne et Lereboullet à nous rendre compte cliniquement, anatomiquement et par l'expérimentation de l'état fonctionnel des cellules hépatiques.

Au point de vue clinique, chez tous les malades soupçonnés d'infiltration du foie par le pigment ocre, nous interrogions les fonctions de la cellule hépatique par tous les procédés usuels. Ces recherches ont été faites sur de très nombreux malades chez lesquels on soupçonnait l'infiltration ocre, mais nous n'avons tenu compte que des cas dans lesquels l'autopsie nous a montré ultérieurement l'exactitude de nos suppositions. Nous avons pu ainsi étudier le chimisme hépatique dans deux cas d'anémie pernicieuse, trois cas de purpura infectieux, deux cas de cirrhose alcoolique pigmentaire et dans ces sept observations nous n'avons jamais noté un seul signe d'insuffisance hépatique, au contraire même, certaines d'entre elles concernent des types d'hyperhépatie.

L'expérimentation est venue confirmer ces résultats cliniques. Nous savions, grâce aux recherches de MM. Auscher et Lapicque, que le meilleur moyen de produire l'infiltration pigmentaire chez les animaux est de leur injecter dans le péritoine du sang de même espèce. Nous avons suivi point pour point leur manuel opératoire, mais nous avions toujours soin avant de produire l'infiltration ferrugineuse du foie, d'étudier le fonctionnement de la cellule hépatique, par l'épreuve de la glycosurie expérimentale et par la méthode de Roger et Garnier. Or, les cellules semblaient fonctionner mieux ou tout au moins aussi bien quand elles étaient infiltrées de rubigine qu'auparavant.

Enfin, l'*anatomie pathologique* des infiltrations pigmentaires nous a permis de mettre en relief certains détails qui prouvent bien que pour s'infiltrer de pigment ocre, les cellules hépatiques doivent avoir un fonctionnement suffisant. C'est ainsi que dans les foies atteints de cirrhose pigmentaire, non seulement les cellules des foyers d'hépatite nodulaire, mais encore celles qui sont frappées de dégénérescence graisseuse ne contiennent pas de pigment dans leur protoplasme.

Il en est de même, lorsque les lésions du foie sont le résultat d'une action expérimentale. Chez une série de chiens, nous avons produit des altérations hépatiques en injectant de l'acide acétique dilué dans le canal cholédoque. La plupart des animaux en expérience ont survécu cinq à six jours; tous avaient reçu après leur opération une injection intra-péritonéale de sang de chien et aucun ne présenta à l'autopsie d'infiltration pigmentaire, alors que les chiens, dont le foie est normal, accumulent rapidement et sûrement la rubigine dans leur foie à la suite des transfusions intra-péritonéales.

L'ensemble de ces observations cliniques, anatomiques et expérimentales met donc en évidence ce fait primordial dans la pathogénie des cirrhoses pigmentaires, à savoir qu'un foie dont les cellules sont insuffisantes ne peut pas s'infiltrer de pigment ocre. De plus, dans les cas où la rubigine s'accumule dans les cellules hépatiques, elle

n'entraîne pourtant pas par le seul fait de sa présence leur insuffisance fonctionnelle ; souvent même le foie infiltré de pigment ocre est en état d'hyperhépatie manifeste.

Aussi, l'expression de *dégénérescence pigmentaire*, couramment employée, devrait-elle être remplacée par celle d'*infiltration* ou de *surcharge pigmentaire* qui répond beaucoup mieux aux faits. La notion ainsi démontrée de l'hyperhépatie dans les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires nous a permis d'expliquer le mécanisme du diabète dont elles peuvent se compliquer.

Cirrhose hypertrophique pigmentaire diabétigène. (Nos 200 et 201.)

Sans refaire leur description clinique, actuellement bien connue et tout en mentionnant l'existence d'une *forme bénigne*, nous nous sommes appliqués avec Castaigne et Lereboullet à préciser le mécanisme du diabète. Nous avons d'abord montré, en nous appuyant sur des faits personnels, que *le diabète n'est pas primitif, mais secondaire* ; il est conséquence et non cause de la cirrhose. C'est pourquoi nous proposons le terme de *cirrhose pigmentaire diabétigène*.

Nous avons ensuite recherché comment la cirrhose pouvait amener le diabète. Et nous avons conclu qu'il est ici fonction de l'hyperactivité de la cellule hépatique. Nous avons à ce propos rappelé le chiffre élevé de la glycosurie et de l'azoturie dans la plupart des cas publiés. Nous avons montré, chez nos malades, l'absence des signes ordinaires de l'insuffisance hépatique, l'azoturie certaine, les résultats de la glycosurie alimentaire dans laquelle le foie semble arrêter le sucre pour ne le restituer que graduellement et tardivement, l'augmentation de la glycosurie sous l'influence de l'extrait hépatique. Toutes ces constatations plaident en faveur de l'hyperhépatie. Elles démontrent en effet l'exagération des diverses fonctions du foie, qui va parallèlement avec l'hypertrophie de l'organe.

Enfin, les recherches cliniques, anatomiques et expérimentales que nous venons de rappeler sur le mécanisme de la pigmentation, réfutent l'argument que l'on pourrait tirer de l'état histologique de la cellule. Elles prouvent en effet, d'une part, que pour qu'il y ait infiltration pigmentaire il faut que la cellule soit saine ou en état d'hyperfonctionnement ; d'autre part que la cellule infiltrée n'est pas en état d'insuffisance. Rien n'empêche donc d'admettre que dans les cirrhoses pigmentaires le diabète soit, au moins dans la plupart des cas, dû à l'hyperhépatie.

Mais on comprend que l'excès même de l'activité de la cellule en amène à la fin l'épuisement ; de même que souvent le coma fait suite au délire, le relâchement musculaire aux convulsions, de même l'hyperhépatie peut ne pas subsister jusqu'à la fin. Cet épuisement de la cellule explique la disparition du sucre et la baisse du taux de l'urée à la période terminale des cirrhoses pigmentaires, ou sous l'influence d'une affection intercurrente. C'est ainsi que chez un de nos malades une affection pulmonaire grave amena la disparition temporaire du sucre.

L'ensemble de ces recherches nous permet donc de conclure que, dans les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires diabétigènes, comme dans les cirrhoses alcooliques diabétigènes, le diabète est dû à l'hyperhépatie.

Cirrhose hypertrophique diffuse. (N°s 134, 140, 173, 233.)

Avec nos internes Garnier et Castaigne, nous avons fait connaître un type anatomo-clinique de *cirrhose simple*, non encore mentionné, la *cirrhose hypertrophique diffuse*, ou *cirrhose diffuse simple hypertrophique alcoolique*.

L'étiologie en est superposable à celle des *cirrhoses graisseuses*, c'est-à-dire qu'elle relève souvent de l'action combinée de l'alcool et de la tuberculose. Cependant, l'un de ces deux facteurs peut suffire, du moins en est-il ainsi de l'alcool qui, manifestement, joue un rôle causal prépondérant.

Cliniquement, la cirrhose hypertrophique diffuse offre, après un stade de début, plus ou moins long, une phase d'état, riche en symptômes.

Le foie est gros sans être extrêmement hypertrophié; il déborde de quelques travers de doigts le rebord costal droit; il est ferme ou même dur; sa surface est lisse, son bord antérieur est à peine épaissi.

La recherche de son état fonctionnel n'a été pratiquée que dans un seul cas, mais à diverses reprises, il est vrai; elle a montré qu'elle était normal.

L'ascite existe constamment, mais elle demeure médiocre, ne réclamant pas le plus souvent la ponction. Les veines sous-cutanées abdominales sont à peine plus apparentes qu'à l'état normal. La rate est un peu augmentée de volume.

L'urine est diminuée de quantité foncée en couleur, prenant par l'acide nitrique une teinte acajou; elle contient de l'urobiline.

La coloration de la peau est d'un jaune sale plus accusé que dans la cirrhose de Laënnec. Le sérum est jaune et donne la réaction de Gmelin.

Les fonctions digestives sont très troublées; il existe de l'anorexie, une soif vive, des digestions difficiles, assez souvent des vomissements et de la diarrhée.

Il y a de l'hypothermie, lorsque la tuberculose pulmonaire n'évolue pas en même temps que la cirrhose; dans le cas contraire, dans la même journée on observe de l'hypothermie et de l'hyperthermie, la température rectale oscillant entre 36 degrés et 38°,5.

Lorsque la cirrhose hypertrophique diffuse est entrée dans sa seconde phase, elle évolue avec une grande rapidité et elle entraîne inévitablement, au bout de deux à trois mois, la mort, dans le coma hypothermique. Ainsi donc, malgré l'habituelle justesse de la loi de Hanot, d'après laquelle le pronostic de la cirrhose découlerait de l'état fonctionnel de la cellule hépatique, la cirrhose hypertrophique diffuse est rapidement mortelle! Elle se comporte sensiblement de même façon qu'une cirrhose graisseuse et

c'est d'ailleurs avec la cirrhose graisseuse, qu'en clinique, elle est d'ordinaire confondue. Cependant, à y regarder de près, les deux types morbides offrent un certain nombre de caractères différentiels qui, à l'occasion, pourront permettre le *diagnostic*.

Nous ne reviendrons plus sur l'état fonctionnel de la cellule hépatique, suffisante ici, si les observations futures confirment l'observation passée, insuffisante là. Nous insisterons davantage sur l'état physique du foie différent dans les deux cas : dans la cirrhose graisseuse, le foie étant moins ferme, moins dur que dans la cirrhose diffuse simple, son bord antérieur, d'autre part, étant plus mousse, plus arrondi. Ajoutons encore que dans la cirrhose graisseuse l'ictère est plus accusé que dans la cirrhose diffuse, alors que l'ascite y est encore moins constante et moins abondante. Mais tous ces traits différentiels sont en réalité de second ordre et dans leurs traits fondamentaux, comme dans leur étiologie, cirrhose graisseuse et cirrhose diffuse se ressemblent singulièrement.

Il en est encore ainsi dans leurs caractères *anatomo-pathologiques*, macroscopiques, si bien qu'à l'autopsie l'erreur de diagnostic semble confirmée et qu'elle se perpétue jusqu'à l'étude histologique. Comme dans l'hépatite graisseuse hypertrophique, le foie atteint de cirrhose hypertrophique diffuse est augmenté de volume et de poids, il est lisse et pâle. Mais qu'on l'étudie de près et l'on s'apercevra que son bord antérieur n'est que faiblement arrondi, qu'il n'a pas l'odeur du foie gras, qu'il est ferme et même dur au toucher et à la coupe, qu'il ne donne pas de graisse au raclage, qu'enfin, au densimètre, il fournit un poids spécifique sensiblement supérieur à celui de l'eau.

A l'examen *histologique*, la cirrhose graisseuse hypertrophique montre souvent un tissu interstitiel peu abondant, riche en éléments embryonnaires, disposé d'une façon diffuse ; mais la lésion dominante, celle qui frappe immédiatement et retient l'attention, c'est la dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques.

Dans la cirrhose hypertrophique diffuse, au contraire, les cellules du foie demeurent intactes ou peu s'en faut ; elles ne prennent pas très fortement les colorants, mais, cependant, les noyaux sont aisément visibles et le protoplasme a conservé les réactions ordinaires ; toute la lésion consiste en une sclérose interstitielle diffuse. A un faible grossissement, on constate l'existence d'îlots fibreux très nets, répondant aux veinules portes ou sus-hépatiques ; en certains points même, ces îlots ont tendance à se rejoindre les uns aux autres et à former une *ébauche* d'anneaux analogues à ceux de la cirrhose bivcineuse, mais les anneaux ne sont complets sur aucun point des préparations, et même, à un très faible grossissement, il serait impossible de prendre cette forme de cirrhose pour une cirrhose bivcineuse annulaire typique. De plus, si l'on regarde avec un grossissement moyen, on voit que des formations scléreuses principales partent des fibres conjonctives qui pénètrent dans l'intérieur du lobule, en suivant le trajet des capillaires et y forment un véritable chevelu fibreux.

Que si maintenant on se sert d'un très fort grossissement, l'on voit que les fibres conjonctives séparent les travées entre elles, puis pénètrent les travées elles-mêmes et dissocient une à une, pour ainsi dire, les cellules hépatiques, formant en somme un fin grillage dont chaque maille est remplie par une cellule hépatique. A ce fort grossissement, on peut étudier aussi la structure fine du tissu conjonctif et reconnaître que le tissu de néoformation est surtout fibrillaire; par places, on aperçoit bien quelques éléments jeunes et une légère infiltration embryonnaire, mais il s'agit presque partout de tissu adulte.

Cirrhose alcoolique chez l'enfant. (*Thèse de Saunal*[1].)

La cirrhose alcoolique est beaucoup plus rare chez l'enfant que la cirrhose biliaire dont nous avons relaté un certain nombre d'exemples. Nous n'avons eu qu'une seule fois l'occasion d'examiner histologiquement un foie alcoolique cirrhotique d'enfant. Le résultat de notre examen est consigné dans la thèse de Saunal. Les lésions d'ailleurs sont identiques à celles de l'adulte : la cirrhose est annulaire et biveineuse. Cliniquement, aussi, la cirrhose, chez l'enfant, dans ses grands traits, se comporte comme chez l'adulte : le foie s'oriente vers l'atrophie et la cirrhose de Laënnec se trouve réalisée, ou bien il s'hypertrophie et alors les grandes hémorragies gastro-intestinales deviennent la principale source de danger.

Classement des symptômes dans les cirrhoses du foie. (N° 194.)

Dans les cirrhoses et d'une façon générale dans toutes les maladies du foie, les symptômes peuvent être groupés sous 5 chefs :

1° *État physique du foie.* — Atrophie, hypertrophie; mobilité ou fixité, déplacements; changements de forme, modifications du bord antérieur, inégalités de la surface; modifications de consistance.

2° *État fonctionnel du foie.* — Chimisme hépatique : insuffisance hépatique (anhépatie, hypohépatie); exaltation fonctionnelle (hyperhépatie); viciation fonctionnelle (parhépatie). Sensibilité et douleurs du foie spontanées ou provoquées.

3° *Troubles de la circulation intra-hépatique.* — Gène de la circulation biliaire, décoloration des matières fécales et ictère.

Gène de la circulation portale, d'où 2 syndromes décrits ci-dessous, le *syndrome d'hypertension portale* et le *syndrome d'hypotension sus-hépatique.*

Gène de la circulation de la veine cave inférieure, œdème des membres inférieurs.

4° *Modifications des diverses fonctions.* — Troubles digestifs, respiratoires, circulatoires, nerveux, etc.

5° *Modifications de l'état général.*

Syndrome d'hypertension portale dans les cirrhoses. (N° 190, 194, 245.)

Toutes les fois qu'il existe une gêne circulatoire intra-hépatique, on peut voir apparaître une série de symptômes que nous avons groupés sous la désignation de *syndrome d'hypertension portale.*

Les éléments du syndrome sont les suivants : l'*opsiurie,* ou retard d'élimination

1. Saunal. *La cirrhose alcoolique chez l'enfant*, Thèse Doct., Paris, 1892.

des urines, l'*ascite*, la *splénomégalie*, les *hémorroïdes*, les *hémorragies gastro-intestinales*, enfin le *développement anormal de la circulation sous-cutanée abdominale*.

L'opsiurie sera étudiée à part ci-dessous.

Il en sera de même de l'*ascite*, ou du moins de la tension du liquide intra-péritonéal, dans l'ascite. Pour se produire, ce symptôme réclame une hypertension portale notable, dont la tension du liquide ascitique donne la mesure. L'ascite a été attribuée à une péritonite chronique contemporaine de la lésion hépatique. Nous ne pensons pas que cette théorie soutienne la discussion. A son tour, l'ascite peut engendrer de nouveaux symptômes entre lesquels nous mentionnerons l'œdème des membres inférieurs.

La *splénomégalie*, lorsqu'elle existe, dans les cirrhoses, relève pour une grande part de l'hypertension portale, mais non exclusivement; l'infection de la rate, dans les cirrhoses infectieuses, son intoxication, notamment par l'alcool, dans les cirrhoses toxiques, ajoutent leurs effets à la congestion; il faut encore mentionner la prédisposition à l'hypertrophie splénique tenant au jeune âge.

Les *hémorroïdes* représentent un des symptômes les moins communs et les moins importants du syndrome que nous étudions.

Les *hémorragies gastro-intestinales* relèvent tantôt de la rupture de véritables varices du tube digestif qui siègent avec une grande prédilection dans la région du cardia et tantôt d'une congestion capillaire excessive; dans leur production, il faut tenir compte de la cholémie concomitante.

Les *veines sous-cutanées abdominales* se développent d'une façon très variable suivant les divers individus : chez les uns, leur dilatation est précoce et le sang y circule très activement, si bien que nous avons eu l'idée d'y *pratiquer des saignées pour étudier, du vif des malades, le sang portal qu'elles dérivent*, chez les autres, c'est à peine, si, même à la phase ascitique, leur apparence est plus visible qu'à l'état normal.

De tous les symptômes qui composent le syndrome d'hypertension portale, le plus précoce est l'opsiurie; ensuite apparaît l'un ou l'autre des autres symptômes suivant les cas et le syndrome se constitue ainsi peu à peu. Le malade d'ailleurs en peut mourir, soit que l'abondance et la répétition de l'ascite entraîne l'anémie séreuse, soit que se produisent d'abondantes hémorragies intestinales. Mais aussi, dans les cas favorables, le syndrome peut se dissiper, l'ascite cessant de se reproduire, les hémorroïdes s'affaissant, ainsi que les veines développées sur la paroi abdominale, l'opsiurie elle-même faisant place à des urines émises normalement.

A la phase ascitique, en regard du syndrome d'hypertension portale se dessine le *syndrome d'hypotension sus-hépatique* auquel nous consacrerons quelques lignes plus loin.

Même avant qu'il n'ait pris tout son développement, le syndrome d'hypertension portale ne saurait prêter à confusion et notamment être pris pour le *syndrome d'hypertension sus-hépatique* que nous avons décrit ailleurs.

C'est principalement dans les cirrhoses veineuses simples que se montre avec son complet développement le syndrome d'hypertension portale, mais on peut l'observer aussi, quoique le plus souvent moins épanoui, dans les cirrhoses veineuses compliquées, dans les cirrhoses biliaires et même encore dans d'autres maladies du foie, telles que le cancer,

Dans les cirrhoses biliaires, c'est l'opsiurie qui nous a permis d'affirmer, avec Lereboullet, l'existence d'un *syndrome dissimulé d'hypertension portale*. Ce symptôme, en effet, y est constant et si, d'autre part, on remarque que la splénomégalie y relève, en même temps que de l'infection, de la stase sanguine, comme nous l'avons établi, que souvent on y note une ébauche de circulation collatérale sous-cutanée, des hémorroïdes, des hémorragies gastro-intestinales et à la fin de la vie, quelquefois, une légère ascite, on est bien contraint de faire une place au syndrome d'hypertension portale dans l'histoire pathologique des cirrhoses biliaires.

Opsiurie. (N° 228 et *Thèse de Lecerf*[1].)

Avec Lereboullet, nous avons donné le nom d'*opsiurie*, de ὄψιος, « qui arrive ou se fait tard », à un nouveau symptôme d'hypertension portale, caractérisé par ce fait que les urines émises dans les heures qui suivent les repas sont moins abondantes que celles émises dans les périodes de jeûne; les urines sont donc *retardées* et il existe une inversion du rythme de l'élimination aqueuse, accompagnée d'une inversion parallèle du rythme de l'élimination azoturique.

C'est grâce à l'examen fractionné des urines que nous avons pu mettre en évidence ce phénomène, à l'étude duquel notre élève Lecerf a consacré sa thèse.

Divers arguments, tirés de l'étude clinique du symptôme, de ses connexions, de ses conditions étiologiques, de son évolution, de sa disparition sous certaines influences thérapeutiques et notamment après le *massage direct du foie*, permettent d'affirmer que l'opsiurie est bien due au retard de l'absorption aqueuse, au niveau de l'intestin, du fait de l'hypertension portale, retard qui entraîne à son tour celui de l'élimination aqueuse au niveau des reins.

C'est donc dans les maladies du foie qui amènent le syndrome d'hypertension portale que se rencontre l'opsiurie.

Les maladies du cœur et des reins ne semblent pas s'en accompagner.

Le grand intérêt qui s'attache à la connaissance de l'opsiurie, c'est qu'elle est précoce et qu'elle se montre avant les autres symptômes qui composent le syndrome d'hypertension portale; elle existe dès la phase préascitique des cirrhoses et autres maladies du foie. Sa recherche permettra donc de dépister une hypertension portale encore latente et de pénétrer d'une façon intime dans la connaissance des lésions dont le foie peut être le siège plus tôt que ne le permettaient les autres moyens d'investigation.

Tension des liquides d'ascite. (N° 190.)

Nous avons étudié avec Weil la tension des liquides ascitiques dans deux cas de cirrhose de Laënnec et dans trois cas d'insuffisance mitrale à la phase asystolique.

Nous nous sommes servis d'un dispositif très simple, à savoir d'un tube de verre réuni par un

1 Lecerf. *L'opsiurie*. Thèse Doct., Paris, 1901.

tube en caoutchouc à l'ajutage latéral d'un trocart. Nos notations ont été faites à divers moments des ponctions, qui étaient pratiquées à l'extrême limite de la tolérance des malades. Les chiffres que nous avons obtenus étaient corrigés, en tenant compte du poids spécifique des liquides, ainsi que de la température et exprimés en centimètres d'eau distillée.

Dans l'un de nos cas de cirrhose, nous avons obtenu, à des ponctions successives, les chiffres de 20 centimètres, 26, 30, 31, 31,5, 35, 36,6; dans l'autre, le chiffre de 27 cent 5.

Dans le premier de nos cas d'ascite d'origine cardiaque, nous avons noté les chiffres de 26 et 28 centimètres; dans le deuxième, le chiffre de 22; dans le troisième, les chiffres de 23, 19 et 18.

D'une façon générale, la tension des liquides ascitiques est donc plus grande dans la cirrhose que dans les cardiopathies. D'une façon générale aussi, la tolérance des malades augmente, en même temps qu'augmente sans doute la tension portale, si bien que les chiffres obtenus sont de plus en plus élevés.

La respiration influence la tension, mais faiblement : dans la respiration calme, les oscillations sont de 1 à 2 centimètres seulement; dans la respiration forte, elles atteignent 4 à 5 centimètres; enfin, sous l'influence de la toux et du rire, l'augmentation de la tension devient considérable, au point d'élever de plus d'un mètre la colonne liquide.

Par erreur nous avons écrit que la pression diminue dans l'inspiration pour augmenter dans l'expiration; c'est le contraire qu'il faut lire, ainsi que l'a relevé M. Pitres qui, d'ailleurs, a vérifié de point en point nos observations.

Au fur et à mesure de l'écoulement du liquide ascitique, la pression intra-abdominale diminue, mais non d'une façon régulière : la diminution est d'abord très rapide, ensuite fort lente. Quand on craindra l'anémie séreuse et que cependant il deviendra urgent de soulager les malades, il suffira donc d'enlever par la ponction quelques litres de liquide pour atteindre le but visé.

La tension intra-portale est inconnue chez l'homme, mais on sait que chez les animaux elle oscille entre 9 cent. 5 et 32 cent. 6 d'eau. La tension des liquides ascitiques est donc susceptible de devenir supérieure à la tension supérieure du sang portal — du moins chez les animaux. Pour cette raison et pour d'autres, nous avons rangé l'ascite parmi les symptômes du syndrome d'hypertension portale. Le syndrome d'hypertension sus-hépatique est capable, lui aussi, de comprendre l'ascite parmi ses symptômes, une fois forcée la résistance du foie ; mais en raison même de cette résistance qui subsiste encore, quoique vaincue, la tension des liquides ascitiques ne s'élève pas autant que dans le précédent syndrome. Il en était ainsi du moins dans les faits que nous avons étudiés, trop peu nombreux à la vérité pour que nous puissions conclure sans réserves.

Syndrome d'hypotension sus-hépatique dans les cirrhoses. (Nos 187, 190, 194, 245 et *Thèse de Mlle Dobrynine*[1].)

En regard du syndrome d'hypertension portale se constitue dans diverses maladies du foie et principalement dans les cirrhoses veineuses le *syndrome d'hypotension sus-hépatique* dont l'une de nos élèves, Mlle Dobrynine, a fait le sujet de sa thèse.

Si, à la période d'opsiurie simple, l'hypotension sus-hépatique est peu apparente, il n'en est pas de même à la phase ascitique. L'hypertension portale comprend donc deux stades ou mieux deux degrés : au premier degré s'observe l'opsiurie seule; au deuxième degré, l'ascite et les autres signes que nous avons énumérés, complets ou incomplets; c'est contemporainement à ce deuxième degré que se manifeste le syndrome d'hypotension sus-hépatique.

1. Dobrynine. *Du syndrome d'hypotension artérielle dans la cirrhose atrophique avec ascite.* Thèse Doct., Paris, 1900.

Une triade symptomatique compose ce syndrome : l'*hypotension artérielle*, la *tachycardie*, l'*oligurie*.

L'*hypotension artérielle* sera envisagée à part ci-après.

La *tachycardie* est subordonnée à l'hypotension artérielle, suivant la loi de Marey; le nombre des pulsations oscille communément entre 90 et 125; cependant la température reste normale ou s'abaisse. Nous avons souvent vu cette tachycardie cirrhotique faire croire faussement à l'existence de la fièvre.

L'*oligurie* est également subordonnée à l'hypotension artérielle; dans les cirrhoses veineuses, on observe donc l'opsiurie d'abord, puis l'oligurie. Souvent, malgré l'oligurie, l'opsiurie reste encore évidente, si bien qu'à la fois existent les deux symptômes; souvent aussi l'oligurie, surtout quand elle est très marquée, rend l'opsiurie moins nette ou même la masque. L'oligurie a été rattachée à l'hypoazoturie, mais on peut la constater chez des alcooliques affectés de cirrhose hypertrophique qui excrètent une quantité normale d'urée, et l'urée, d'autre part, administrée thérapeutiquement, échoue aussi bien que les autres diurétiques. Toujours l'oligurie est en connexion avec l'hypotension artérielle et celle-ci est subordonnée à la barre scléreuse hépatique qui, à la fois, commande la pléthore portale d'une part et le vide sus-hépatique d'autre part, de telle sorte que quand, comme dans la cirrhose syphilitique, on possède un agent curatif des lésions hépatiques, on voit s'effacer les symptômes d'hypertension portale, en même temps que se relève la tension artérielle, que se ralentit le pouls et que cesse l'oligurie.

Le syndrome d'hypotension sus-hépatique a donc le sort du syndrome d'hypertension portale, s'accentuant si celui-ci s'accroît, se dissipant si celui-ci s'efface.

Il a une valeur sémiologique considérable, la même que le syndrome d'hypertension portale parvenu au second stade, c'est-à-dire à la phase ascitique : on l'observe surtout dans les cirrhoses veineuses simples atrophiques ou hypertrophiques, alcoolique, syphilitique, paludéenne ou tuberculeuse; on l'observe aussi dans les cirrhoses pigmentaires, dans l'adénocancer avec cirrhose et dans les autres cirrhoses compliquées, quoique à un moindre degré; on peut enfin le rencontrer dans quelques autres états pathologiques du foie.

Hypotension artérielle dans les cirrhoses. (Nos 187, 190, 194, 245.)

On pensait naguère que l'hypotension artérielle ne se rencontrait dans les cirrhoses qu'à la phase ultime et qu'elle était sous la dépendance de la cachexie.

Il n'en est rien : l'hypotension artérielle, chez les cirrhotiques, peut apparaître dès que la gêne circulatoire intra-hépatique est assez grande pour entraîner l'ascite et les autres signes qui composent le syndrome d'hypertension portale parvenu au second stade.

Chez certains malades et notamment dans la cirrhose hypertrophique alcoolique, l'état général peut être alors très satisfaisant encore, si bien que le rôle de la cachexie ne peut être défendu. Les connexions que présente l'hypotension artérielle avec les divers signes du syndrome d'hypertension portale nous ont amenés à penser qu'ils

relèvent de la même condition physiologico-pathologique, à savoir la gène circulatoire intra-hépatique. De par cette gêne, la tension augmente en deçà et la *pléthore porte* se réalise avec toutes ses conséquences; elle diminue au delà et l'hypotension sus-hépatique, ainsi effectuée, amène à son tour l'hypotension artérielle.

Si l'on peut définir la *tension artérielle, la résultante de la force d'application du cœur sur la masse sanguine contenue dans la cavité des vaisseaux* et si l'on reconnaît que trois ordres de facteurs sont capables de faire varier la tension artérielle : *la masse du sang, la force du cœur, l'état de la paroi vasculaire*, la théorie qui nous semble le mieux expliquer l'hypotension artérielle dans les cirrhoses est celle qui invoque la diminution de la masse sanguine contenue dans la circulation générale et qui rattache cette diminution au débit amoindri des veines sus-hépatiques résultant de l'écluse pathologique qui occupe le foie.

Expérimentalement, d'ailleurs, avec Garnier, nous avons vérifié cette théorie sur le lapin, en prenant la tension artérielle de cet animal en même temps que nous posions sur la veine porte une pince que nous enlevions ensuite au moment choisi par nous. Nous avons pu constater ainsi que l'oblitération de la veine porte entraîne un abaissement lent, mais très appréciable de la tension artérielle, abaissement qui va de 5 millimètres jusqu'à 4 centimètres de mercure et cesse brusquement dès que l'obstacle est levé. Ludwig et Thiry déjà avaient pratiqué de semblables expériences et avaient fait les mêmes observations que nous, mais ils n'en avaient nullement tiré les conclusions qui nous importent.

Ainsi donc et l'observation clinique et l'expérimentation nous autorisent à rattacher au débit insuffisant des veines sus-hépatiques, à l'hypotension sus-hépatique, l'hypotension artérielle des cirrhotiques ascitiques.

Au lieu d'atteindre 17 à 18 millimètres de mercure, la tension tombe communément à 13 ou 14; par exception, elle descend plus bas, à 11 et même 10. Elle est curieusement influencée par la paracentèse abdominale, à la suite de laquelle son abaissement s'accentue encore, si bien qu'après l'évacuation de 15 litres de liquide, nous l'avons vue tomber de 15 à 10 millimètres.

Nous savons déjà qu'à son tour l'hypotension artérielle donne lieu à la tachycardie et à l'oligurie, et qu'ainsi se trouve constituée la triade symptomatique du *syndrome d'hypotension artérielle* ou mieux *d'hypotension sus-hépatique*.

Œdème préascitique des membres inférieurs dans la cirrhose de Laënnec. (*Thèse de Presle*[1].)

Quand, dans la cirrhose de Laënnec, la tension du liquide ascitique atteint un certain degré, se produit, par compression des veines iliaques, l'œdème des membres

1. Presle, *De l'œdème préascitique des membres inférieurs dans la cirrhose alcoolique atrophique*. Thèse Doct., Paris, 1892.

inférieurs. Nous avons eu plusieurs fois l'occasion d'observer une évolution inverse des phénomènes, à savoir l'œdème *préascitique* des membres inférieurs et ce sujet a servi de thème à la thèse de notre élève Presle.

L'on conçoit que la physiologie pathologique d'une évolution aussi anormale doive être complexe, car, d'une part, dans certains cas de cirrhose de Laënnec, l'ascite apparaît très tard et quelquefois même elle ne se produit pas; d'autre part, multiples sont les causes possibles chez un cirrhotique de l'œdème des membres inférieurs.

Toutefois, sans même que la cirrhose de Laënnec cesse d'être simple, on conçoit que l'ascite puisse être précédée par l'œdème des membres inférieurs, en raison de la disposition de la veine cave dans le bord postérieur du foie où elle se creuse, à proprement parler, un canal.

Nous avons relaté un fait de cet ordre, dans lequel le foie, très réduit, du poids de 875 grammes, s'était rétracté sur la veine cave inférieure, dont la circonférence, au lieu de 6 à 7 centimètres, ne mesurait plus que 5 centimètres et dont les tuniques avaient dû se plisser longitudinalement, de même d'ailleurs que celles des veines sus-hépatiques.

Parmi les troubles de la circulation intra-hépatique que l'on peut observer dans les cirrhoses, il convient donc de faire une petite place, après les troubles de la circulation portale et de la circulation biliaire, aux troubles de la circulation cave, sans omettre la possibilité d'un œdème préascitique des membres inférieurs.

NOUVELLE LÉSION CELLULAIRE

Tuméfaction transparente des cellules hépatiques. (N°s 7, 18, 80, 175, 220.)

Par opposition à l'expression de « tuméfaction trouble », nous avons, avec Hanot, donné l'appellation de « tuméfaction transparente » à une altération de la cellule hépatique, qui n'avait pas encore été décrite, consistant en un gonflement du protoplasma cellulaire et en une translucidité cristalline de celui-ci, alors que le noyau, normal, gonflé ou divisé, se colore par les réactifs. Les contours des cellules sont très nets et tuméfiés, elles se compriment mutuellement, oblitérant la lumière des capillaires radiés et perdant la disposition trabéculaire.

C'est en 1884, dans le choléra asiatique, à la phase algide, que, pour la première fois, nous avons rencontré cette altération. Elle était disposée sous la forme de zones ou sphères arrondies ou ovalaires, de dimensions variables, disséminées dans les lobules. Dans les diverses zones le processus n'avait pas atteint un égal degré, si bien qu'il était possible de passer en revue toutes les phases parcourues par la cellule hépatique, depuis l'état normal jusqu'à l'état morbide complet.

Depuis, la tuméfaction transparente a été retrouvée dans le choléra asiatique par divers observateurs, notamment par Guido Tizzoni et Giuseppino Cattani (1890), puis par M. Papillon (1892).

Cette altération cellulaire n'est d'ailleurs pas spéciale au choléra : Guarniéri l'a rencontrée dans la fièvre typhoïde, la septicémie, l'érysipèle gangreneux, la malaria (1886-1887), M. Legry dans la fièvre typhoïde (1890), nous-même dans le purpura hémorragique.

Expérimentalement, nous avons pu reproduire la tuméfaction transparente des cellules hépatiques par deux procédés bien dissemblables : par l'injection de bacilles virgules dans le canal cholédoque et au moyen de saignées réitérées.

Dans l'angiocholite cholérique expérimentale, la tuméfaction transparente, comme dans le choléra, était disposée par zones. Dans l'anémie hémorragique expérimentale, elle était presque généralisée à l'ensemble de la glande hépatique.

Au niveau de certains éléments cellulaires, le processus n'était pas encore pleinement réalisé; au niveau d'autres, il était dépassé, le noyau atteint, la nécrose effectuée.

Ce qui caractérise essentiellement, selon nous, la tuméfaction transparente, c'est la discordance qui existe entre l'état de protoplasma et celui du noyau.

Il semble que l'agent pathogène ait ici épuisé son action sur le protoplasma qu'il a vitrifié en le nécrosant et ait respecté le noyau moins accessible et plus résistant, ou ne l'ait atteint que faiblement.

Si, dans la nécrose, marquée par la vitrification commune du protoplasma et du noyau, la mort de l'élément est à coup sûr définitive, il en est sûrement autrement dans la tuméfaction transparente, ainsi que cela ressort expressément de nos expériences sur l'anémie hémorragique où le processus s'étend à toute la glande hépatique, permettant cependant la survie des animaux.

La tuméfaction transparente doit donc expressément être distinguée de la mortification cellulaire.

ICTÈRE

Ictère acholurique. (N[os] 175, 177, 206, 211, 250, 254, 255, 256, 257, 258 et *Thèse de Borrel*[1].)

Nous avons proposé la désignation d'*ictère acholurique* pour les cas d'ictère dans lesquels la bile fait défaut dans l'urine.

Quelques explications, à cet égard, ne seront pas inutiles.

Il n'y a peut-être pas de cholémie sans cholurie; par conséquent, il n'y a peut-être pas d'ictère acholurique au sens rigoureux du mot.

Mais, à cause de la composition complexe de l'urine dont certains principes sont susceptibles de dissimuler ceux de la bile et en raison de l'imperfection des procédés que nous employons en clinique pour la recherche des éléments de la bile, il y des cas où l'ictère *paraît* acholurique. Ce sont ces faits que nous avions visés.

Il convient d'ailleurs, pour dissiper toute confusion, de bien séparer la question des *pigments* biliaires de celle des *sels* biliaires. Quand nous avons proposé l'emploi du qualificatif *acholurique*, nous visions exclusivement l'*acholurie pigmentaire*.

[1] Borrel, *Les ictères acholuriques*. Thèse Doct., Paris, 1899.

Or si, depuis quelque temps, en ce qui concerne la recherche des sels biliaires, il semble que l'on ait mis la main sur des méthodes vraiment très sensibles, il n'en est pas ainsi pour les pigments biliaires, malgré l'introduction en clinique — qui nous est due — de la méthode de Salkowski, si bien, qu'aujourd'hui encore, on ne peut pas ne pas admettre l'existence de l'ictère acholurique.

Des ictères plus ou moins foncés, sans ou avec réaction de Gmelin dans le sérum, passagers ou chroniques, relevant de diverses causes, peuvent être (ou paraître, si l'on préfère,) acholuriques. L'acholurie y peut être momentanée, ou, au contraire, permanente avec ou sans poussées de cholurie. Dans la thèse de Borrel, faite sous notre inspiration, sont bien indiquées toutes ces possibilités.

Dans certains cas, l'acholurie peut s'expliquer, comme nous l'avons montré avec Castaigne, par l'imperméabilité rénale, mais le plus souvent elle paraît être en relation avec une faible cholémie (anictérique ou subictérique) et elle est probablement plus apparente que réelle.

Parmi les ictères, il en est un, nouvellement aperçu et décrit, dans lequel l'acholurie représente, à coup sûr, l'un des traits fondamentaux habituels de la maladie. Obligés de donner à un état pathologique nouveau un nom nouveau, nous nous étions tout d'abord emparés, avec Lereboullet, de ce caractère négatif pour composer celui-ci et ainsi est née la désignation *d'ictère acholurique simple*, le second qualificatif, « simple », étant destiné à empêcher une confusion possible avec les divers ictères classés qui peuvent se montrer, au moins momentanément, acholuriques.

Mais, pour des raisons que nous avons exposées, nous avons cru devoir substituer à cette étiquette celle de *cholémie simple familiale*; c'est donc sous cette rubrique qu'on pourra trouver un aperçu de nos travaux sur la matière.

Quelques symptômes nouveaux de l'ictère. (Nos 199, 229, 240.)

L'observation clinique nous a permis de relever dans l'ictère quelques symptômes nouveaux, à savoir : *la réalisation facile du phénomène de la chair de poule, la somnolence* et *l'inversion du rythme colorant des urines*.

Chair de poule. — Chez les ictériques, ou mieux, chez les cholémiques, le phénomène de la chair de poule se produit plus aisément, plus rapidement et d'une façon plus intense, qu'à l'état physiologique.

Il semble que lorsqu'ils sont imprégnés de bile, les muscles annexés aux follicules pileux soient, plus que les muscles normaux, sensibles aux actions physiques capables d'en amener la contraction.

Somnolence. — Dans l'ictère ou mieux dans la cholémie, on observe, avec une fréquence remarquable, une somnolence invincible qui se produit de préférence après les repas et notamment après le déjeuner. Les malades dorment quelques heures,

n'importe où ils se trouvent, puis reprennent le fil de leurs occupations. Ce symptôme est incommode, mais il ne comporte aucun pronostic grave.

Il faut bien se garder de confondre cette *somnolence des ictériques*, fréquente et bénigne, due à l'action des principes de la bile sur le système nerveux, avec la rare et grave narcolepsie aboutissant au coma mortel qu'on peut observer dans les maladies du foie et qui relèverait, d'après M. Léopold Lévi, de l'insuffisance hépatique.

Inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère. — Normalement, les urines émises après le repas sont claires, celles du jeûne foncées, les plus foncées étant, en général, celles émises le matin au réveil. Or, chez les malades qui sont atteints d'ictère, les urines les plus foncées sont, au contraire, celles émises dans les quatre à cinq heures qui suivent les repas.

Nous avons rencontré, avec Lereboullet, cette *inversion du rythme colorant des urines*, dans tous les cas d'ictère passager, par exemple, dans l'ictère catarrhal et dans tous les cas d'ictère chronique, comme celui, par exemple, des cirrhoses biliaires.

L'examen objectif des urines, la recherche spectroscopique, la recherche chimique, nous ont donné des résultats concordants et nous ont montré que cette inversion, plus ou moins accentuée suivant les cas, était due au passage des pigments biliaires dans l'urine au moment de la digestion.

D'ailleurs, chez certains malades, nous avons pu joindre aux résultats de l'examen fractionné des urines ceux de l'examen du sérum et observer une abondance plus grande des pigments biliaires dans le sérum pendant la période digestive.

Ce nouveau symptôme qui, réserve faite de quelques exceptions, est constant dans l'ictère, peut ou non se superposer à l'opsiurie, les urines digestives étant dans la première éventualité à la fois rares et foncées; il y a alors simultanément trouble de la fonction biliaire et hypertension portale.

La valeur sémiologique de ce symptôme est, on le conçoit, assez grande, surtout lorsque l'élimination urinaire des pigments biliaires est peu marquée.

Le liquide céphalo-rachidien dans l'ictère. (N° 178.)

Nous avons, avec Castaigne, pratiqué la ponction lombaire chez dix-huit ictériques qui présentaient des accidents nerveux plus ou moins prononcés : quinze d'entre eux, malgré que leur sérum contînt des pigments biliaires en grande quantité, avaient un liquide céphalo-rachidien normal. Dans trois cas seulement, nous pûmes retirer par la ponction un liquide jaune dans lequel il fut facile de trouver les réactions de Gmelin et de Pettenkofer.

Ces trois malades, dont le liquide céphalo-rachidien contenait des pigments et des sels biliaires, eurent des accidents nerveux graves; ils guérirent cependant et nous pûmes constater, après cessation complète des accidents, qu'il n'y avait plus d'éléments

biliaires dans le liquide retiré par la ponction lombaire. Il semble donc qu'on ne puisse nier un rapport de cause à effet entre l'apparition de certains symptômes nerveux graves et le passage de pigments et sels biliaires dans le liquide céphalo-rachidien. Cela confirme les expériences de Biedl et Vurans qui produisirent des accidents nerveux graves par injection de sels biliaires sous la dure-mère des chiens.

Nous ne prétendons d'ailleurs nullement que le passage des éléments de la bile dans le liquide céphalo-rachidien soit une condition indispensable à la production des troubles nerveux de l'ictère; la pénétration de la bile dans l'intimité de la substance nerveuse par la voie vasculaire est sans doute capable à elle seule de les faire naître. Mais on conçoit aisément que le système nerveux soit impressionné plus profondément, si, à la cholémine, s'ajoute la présence des éléments de la bile dans le liquide céphalo-rachidien.

Pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux. (N° 177, 189, 180, 185.)

Dans l'ictère hémaphéique le sérum contient souvent des pigments biliaires en petite quantité qui permettent de le considérer comme un ictère léger.

Quelquefois le sérum, quoique étant surcoloré, ne renferme pas assez de pigments pour qu'ils donnent les réactions chimiques classiques.

Quelquefois aussi, tout en étant assez fortement coloré, plus coloré que dans certains faits à réaction de Gmelin positive, le sérum ne donne pas cette réaction. L'on est bien obligé d'admettre alors qu'il renferme non des pigments normaux, mais des pigments anormaux ou modifiés, susceptibles de teinter, comme les pigments vrais, non seulement le sérum et les exsudats pathologiques, mais aussi la peau.

MALADIES DES VOIES BILIAIRES

Depuis douze ans nous avons, avec plusieurs de nos élèves, Girode, Dominici, Fournier, Claude, Lereboullet, poursuivi, au triple point de vue bactériologique, expérimental et clinique, une série de recherches sur les maladies des voies biliaires.

Les *recherches bactériologiques* nous ont permis de déterminer d'une façon précise le microbisme des infections biliaires; elles nous ont montré que, dans la généralité des cas, *ces dernières sont des auto-infections, ayant comme agent pathogène* un germe normal de l'intestin, *le colibacille*; que l'auto-infection colibacillaire se produit encore au cours des maladies générales infectieuses, qui la favorisent d'une façon remarquable; mais que, toutefois, lorsqu'il s'agit d'une maladie microbienne à détermination intestinale, comme la fièvre typhoïde et le choléra, *l'infection biliaire peut être produite par les germes mêmes de ces maladies.*

A ces recherches bactériologiques nous devons encore *d'avoir pu rattacher à l'infection la production de la lithiase* et d'avoir apporté les plus grandes présomptions en faveur de la *nature microbienne des cirrhoses biliaires.*

Par *l'expérimentation* nous avons confirmé les données premières fournies par l'observation bactériologique, en *reproduisant chez l'animal* toute la série des lésions constatées chez l'homme : *angiocholécystites aiguës, catarrhales, suppurées, altérations nécrotiques du parenchyme hépatique, angiocholécystites chroniques lithogènes* et, partiellement du moins, *lésions cirrhotiques à systématisation biliaire*.

L'étude clinique, enfin, nous a permis de *décrire de nouveaux types morbides* dont un surtout, la *cholémie familiale*, nous paraît avoir une grande importance pathogénique. Elle nous a montré, de plus, que les maladies des voies biliaires ne doivent point être considérées comme des entités morbides distinctes et définitivement séparées par leur origine même, mais qu'il existe, au contraire, entre elles toutes un lien étiologique qui les unit et les groupe en une famille pathologique naturelle, *la famille biliaire*; elle nous a montré enfin que s'il est possible, par l'expérimentation et en variant les conditions de l'expérience même, — injection de microbes vivants ou morts, virulents ou atténués, injection de toxines, — de reproduire des types de lésions fort variables, il y a lieu néanmoins en pathologie humaine de réserver aux conditions différentes du terrain lui-même un rôle considérable et souvent prédominant, dans l'orientation du processus vers telle ou telle de ses formes.

Nous résumerons d'abord nos recherches bactériologiques et expérimentales sur l'infection biliaire, nous exposerons ensuite notre conception du terrain et de la diathèse biliaires, enfin, après avoir établi la liste des maladies qui composent la famille biliaire nous analyserons les différents types anatomo-cliniques que nous avons décrits.

Infections biliaires.

(Nos 37, 48, 70, 71, 80, 81, 82, 84, 86, 87, 91, 105, 128, 129, 156, 157, 172, 173 et *Thèses de Dominici*[1], *Fournier*[2], *Lereboullet*[3].)

BACTÉRIOLOGIE DES ANGIOCHOLÉCYSTITES. — *Angiocholécystites aiguës.* — Lorsqu'en décembre 1890 nous apportâmes, avec Girode, notre première *Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires*, le mécanisme et les causes des inflammations aiguës de ces voies étaient encore non définis, bien que l'on eût déjà quelques notions précises sur la flore de l'intestin et de la terminaison du cholédoque et bien que certains auteurs eussent émis l'opinion que les microbes qu'ils avaient trouvés dans des foyers d'angiocholite suppurée étaient venus de l'intestin, leur habitat normal (Netter et Martha).

Une étude bactériologique méthodique et la reproduction expérimentale des

1. Dominici. *Des angiocholites et cholécystites suppurées*. Thèse Doct., Paris, 1894.
2. Fournier. *Nature microbienne de la lithiase biliaire*. Thèse Doct., Paris, 1896.
3. Lereboullet. *Les cirrhoses biliaires* (sous presse).

angiocholécystites aiguës en pouvaient seules éclaircir le problème pathogénique.

Dans notre première note nous rapportions un cas de cholécystite et un cas d'angiocholécystite suppurées, développés l'un et l'autre au cours de la lithiase biliaire. L'examen et les cultures du pus, recueilli pendant l'intervention chirurgicale dans le premier cas, à l'autopsie dans le second, nous avaient révélé l'existence, à l'état pur, dans l'un et l'autre, du *bacterium coli commune* d'Escherich. Dans un troisième fait, il s'agissait d'une cholécystite suppurée constatée chez un individu mort de fièvre typhoïde; dans le pus biliaire existait à l'état pur le bacille d'Éberth.

Dès cette première note nous mettions en évidence les conditions principales qui commandent l'invasion des voies biliaires. Nous montrions que celles-ci, chez les animaux normaux, sont, d'une façon générale, inhabitées; que le colibacille, grâce à ses propriétés biologiques et, en particulier, à sa mobilité, possède une supériorité marquée sur les autres microbes intestinaux au point de vue de l'ascension des voies biliaires; que la condition la plus favorable à cet envahissement chez le vivant est fournie par les obstacles mécaniques à la circulation de la bile et particulièrement par la lithiase; mais que, d'autre part, les maladies graves, qui entraînent une diminution et une modification de la bile ainsi qu'un affaiblissement dans la contractilité des voies biliaires, doivent favoriser l'ascension des bactéries intestinales. Nous admettions cependant que l'apport des micro-organismes dans les voies biliaires peut se faire par la circulation : nous divisions les *angiocholites et cholécystites infectieuses* en *ascendantes* et *descendantes*, et nous comparions sous ce rapport les voies biliaires aux voies urinaires.

Dès cette première note se trouvaient donc prouvée l'origine microbienne des angiocholécystites aiguës suppurées et élucidé le mécanisme de leur production.

La confirmation des faits que nous avancions ne devait pas se faire attendre. Le professeur Bouchard, dans la séance même de la Société de Biologie où nous venions de faire notre communication, citait un autre cas d'angiocholécystite suppurée colibacillaire. Bientôt de nombreuses recherches, poursuivies en France, en Italie, en Allemagne, établissaient le bien fondé de nos conclusions.

Nous avons pour notre part, dans une série de travaux poursuivis avec Girode et avec Dominici, complété l'étude bactériologique des angiocholécystites aiguës et achevé l'exposé de notre conception de l'infection biliaire, si bien qu'à l'heure actuelle il n'est peut-être pas de processus morbide dont la physiologie pathologique paraisse plus simple, plus claire, mieux établie.

Quelques mois après notre première communication nous apportions un nouveau cas de cholécystite purulente, due au bacille d'Escherich développée chez un individu atteint de pneumonie. Il n'existait aucun obstacle mécanique à l'écoulement de la bile; ce fait pouvait donc être considéré comme venant à l'appui de notre opinion que les maladies générales sont capables de favoriser

l'ascension des bactéries intestinales par le mécanisme de modifications apportées dans la sécrétion et dans l'excrétion de la bile.

Dans un autre fait, il s'agissait d'une angiocholite suppurée portant sur le canal cystique et sur le cholédoque, nous avions relevé la présence du pneumocoque et du strphylocoque blanc.

Ces constatations établissaient que, si le colibacille est « le grand envahisseur des voies biliaires », les inflammations aiguës de ces voies sont parfois aussi déterminées par d'autres germes. Une de nos premières observations avait établi que l'angiocholécystite suppurée peut être d'origine typhique. Dans un deuxième fait, nous avons montré que l'infection biliaire se produisant au cours même de la fièvre typhoïde, lui survit parfois pour ne se manifester que plusieurs mois après sa terminaison ; que les lésions peuvent être suppuratives ou non ; et déjà nous soulevions la question du rôle de l'infection éberthienne dans le développement ultérieur de la cholélithiase.

Un peu plus tard, avec Dominici, nous avons rapporté plusieurs nouveaux exemples d'infection biliaire humaine, en particulier des infections colibacillaires. L'un d'eux mettait en évidence le rôle prédisposant du paludisme, dont nous avons d'ailleurs souligné l'importance dans plusieurs observations ultérieures d'infection biliaire non suppurée. Avec Lereboullet, nous avons encore trouvé le colibacille dans un cas de lithiase et d'angiocholite anictérique.

Tous ces faits ont établi que dans les angiocholécystites consécutives à l'obstruction des voies biliaires (lithiase, cancer, etc.) on trouve presque toujours le colibacille comme unique agent pathogène. Il ne détermine pas toujours des lésions suppurées. A ce point de vue, colibacillose biliaire et autres infections sont susceptibles, suivant la virulence du germe, suivant la résistance locale et générale de l'individu, de provoquer toute une série de formes morbides, depuis les plus minimes, les moins appréciables, jusqu'aux formes suraiguës dans lesquelles ne peut même pas se produire la réaction suppurative et qui tuent rapidement le malade par toxi-infection générale; tantôt elles se localisent à une portion limitée de l'appareil biliaire, vésicule, cholédoque, canaux extra ou intra-hépatiques, tantôt elles occupent et altèrent l'arbre biliaire dans toute son étendue.

Au cours des maladies générales infectieuses les voies biliaires sont encore fréquemment envahies par le colibacille, comme nous l'avons démontré pour la pneumonie, la fièvre typhoïde, le paludisme.

D'autres micro-organismes, pneumocoque, staphylocoques, tétragène et l'agent même des maladies infectieuses au cours desquelles se fait l'invasion microbienne, le bacille typhique, par exemple, peuvent également envahir les voies biliaires. Peut-être un rôle assez considérable revient-il aussi à des germes anaérobies, dont l'action serait considérable d'après de récentes recherches, dans quelques infections telles que l'infection urinaire.

Même s'il en était ainsi, la part du colibacille n'en resterait pas moins fort grande et vraisemblablement il n'y aurait que peu de chose à modifier à la doctrine générale des infections biliaires.

Entre celle des qualités du colibacille qui lui donnent le pas sur les autres germes intestinaux, il en est une, la mobilité, dont avec Fournier nous avons étudié les conséquences *in vitro*, c'est-à-dire dans des tubes étroits reproduisant la disposition générale des voies biliaires. Nous avons pu reconnaître ainsi que tandis que le colibacille et le bacille typhique mettent cinq ou six heures pour ascensionner un tube de 1 mètre, il faut au staphylocoque, au streptocoque, un, deux, trois jours et plus encore. Ainsi s'explique la facilité des invasions ascendantes, lorsque surtout par une lésion, par un obstacle quelconque, par un trouble fonctionnel les conduits biliaires ont perdu leur contractilité et sont devenus analogues aux tubes capillaires.

Nous avons admis, à côté des infections ascendantes, l'existence d'infections descendantes.

Dans plusieurs expériences nous n'avions pu constater le passage dans la bile de microbes injectés dans la circulation générale ; mais nous avons vu ce passage se réaliser dans d'autres cas. Peut-être ces différences sont-elles dues à une inégale activité des *propriétés bactériopexiques* du foie vis-à-vis de telle ou telle infection et suivant sa virulence. Quoi qu'il en soit, les faits positifs laissent voir la possibilité chez l'homme d'infections biliaires d'origine sanguine.

Angiocholécystites chroniques, cirrhogènes et lithogènes. Calculs biliaires. —

Après avoir élucidé la question des inflammations aiguës suppuratives des voies biliaires, nous avons, avec plusieurs de nos élèves, poursuivi de longues recherches sur leurs inflammations chroniques, cirrhogènes et lithogènes.

A l'origine de ces dernières nous avons trouvé, dans la généralité des cas, l'infection biliaire. Les qualités du germe infectant, mais par-dessus tout l'état du terrain, nous expliquent les modes différents de réaction et les différents aboutissants anatomiques.

L'examen bactériologique décèle nettement, soit dans la lithiase, soit, plus rarement, dans la cirrhose, l'infection biliaire originelle.

Depuis que M. Galippe a émis, en 1886, l'idée que les concrétions de toute nature rencontrées dans l'organisme sont dues à l'action de microbes divers, plusieurs auteurs ont étudié la bactériologie des calculs biliaires. Nous avons fait, pour notre part, avec Dominici et Fournier, l'étude méthodique des calculs de 70 lithiasiques.

Au centre des calculs rencontrés au hasard des autopsies, au milieu des précipités de bilirubinate de chaux, des débris épithéliaux, quelquefois agglomérés par du mucus, on trouve, dans plus du tiers des cas, des micro-organismes. Ceux-ci peuvent être vivants et donner des cultures positives (il s'agit alors de lithiase récente), ou, dans des calculs plus âgés, se présenter avec les apparences de microbes morts. Ce sont parfois alors des formes bacillaires mal colorées, avec un aspect segmenté; les extrémités ou l'enveloppe seule de la cellule microbienne ont pris la coloration; l'élément semble comme vidé de son contenu; les cultures restent stériles.

Dans d'autres cas, on ne trouve pas de microbes vivants ou morts au centre des calculs, il s'agit alors, en général, de lithiases anciennes.

Nous avons reconnu que si, parmi les calculs, les uns sont pénétrables, d'autres sont impénétrables aux microbes; d'autre part, l'étude comparative de la bile vésiculaire et des calculs nous montrait que leur état bactériologique est, dans quelques cas, tout à fait dissemblahle : bile stérile et calculs habités, ou inversement; microbes morts dans les calculs et bile stérile ou habitée par des microbes vivants; colibacille type Escherich dans les calculs et paracolibacille dans la bile.

Le microbe que l'on trouve ordinairement dans les calculs est le colibacille; c'est à lui que revient la première place dans la genèse de la lithiase; c'est lui que l'on trouve également chez les animaux, ainsi que nous l'avons constaté dans trois cas de lithiase bovine.

Nous admîmes cependant, dès le principe, que d'autres germes pouvaient être rencontrés dans les calculs et notamment le bacille d'Eberth. La réalité d'une lithiase typhique n'est plus douteuse aujourd'hui.

Nous avons regardé comme hautement significatif l'état bactériologique de la bile et des calculs, tel que nous l'avons rencontré; de fait, il nous paraît impossible de l'interpréter autrement que comme la démonstration du rôle des micro-organismes dans la production d'une angiocholécystite chronique lithogène.

Dans notre conception, les calculs biliaires représentent un moyen de défense comparable à la thrombose, moyen de défense ayant pour but et pour effet l'englobement de l'agent nocif.

Nous avons étudié, au point de vue bactériologique, chez le vivant et à l'autopsie, un certain nombre de cirrhoses biliaires. Les résultats ont été positifs dans trois cas.

Chez une malade du professeur Terrier nous avons trouvé un bacille spécial qui n'a pas été rencontré depuis. Dans les autres cas le colibacille était en cause : dans l'un d'eux nous avons constaté l'infection colibacillaire, par ponction du foie, quatre mois avant la mort et à l'autopsie; cette infection avait débuté trois ans auparavant; elle avait été à la fois chez la même malade cirrhogène (cirrhose biliaire hypertrophique) et lithogène, ce qui démontre la parenté originelle de ces deux modes réactionnels différents.

Les faits négatifs n'ont ici que peu de valeur; l'impossibilité de trouver des germes ne prouverait rien, en effet, contre la nature infectieuse de la maladie, étant donnée la difficulté de la recherche bactériologique chez le vivant et, d'autre part, la longue durée de la maladie et l'époque tardive à laquelle se font les autopsies.

Bien des exemples analogues pourraient être cités de lésions en évolution, sûrement microbiennes à leur origine et que l'on trouve stériles par la suite, à une époque plus ou moins éloignée de leur début.

Angiocholécystites expérimentales. — Parallèlement à l'étude des infections biliaires humaines, nous en avons, avec plusieurs de nos élèves, poursuivi la réalisation expérimentale et cela suivant un plan déterminé, nous attachant d'abord à reproduire des angiocholites et des cholécystites infectieuses aiguës, ensuite concentrant nos efforts à la reproduction des angiocholites et des cholécystites infectieuses chroniques, lithogènes et cirrhogènes.

Angiocholécystites aiguës. — Il est facile de reproduire, chez les différents animaux de laboratoire, les angiocholécystites aiguës. Une simple ligature du cholédoque, comme l'a démontré M. Netter, ou mieux l'injection de germes dans les voies biliaires, vésicule ou cholédoque, ainsi que l'avaient fait quelques auteurs (Bignami, Charrin et Roger, Naunyn), déterminent rapidement des lésions profondes de l'appareil biliaire.

Nous avons méthodiquement poursuivi, avec Dominici, la reproduction expérimentale des angiocholécystites aiguës suivant ce dernier procédé.

Voici la technique par nous employée : après laparotomie médiane, on attire le duodénum, on cherche le cholédoque et l'ampoule de Vater; tout près de celle-ci on fait pénétrer et cheminer l'aiguille de la seringue de Pravaz *sous la séreuse*; on remonte ainsi le long du cholédoque assez loin pour dépasser la zone septique, et on pénètre dans la lumière du conduit; on adapte la seringue et on pousse l'injection. On évite ainsi d'entraîner les germes qui habitent normalement la dernière portion du cholédoque. Dans quelques cas nous avons aussi pratiqué l'injection directement dans la vésicule en ayant bien soin de ne pas infecter le péritoine.

Nous avons réalisé des *angiocholécystites aiguës colibacillaires*, *streptococciques*, *staphylococciques*, *typhiques*, *cholériques*, *pneumococciques*, *tuberculeuses*; l'injection

de *cultures de colibacilles stérilisées* nous a également donné des résultats positifs.

Nous avons ainsi obtenu toute la série des lésions hépatiques et biliaires dont on retrouve les différents types dans la pathologie humaine, depuis la simple angiocholite ou cholécystite catarrhale jusqu'aux suppurations hépatiques et biliaires les plus graves et les plus rapidement mortelles. Il faut remarquer que les microbes prennent volontiers dans les voies biliaires des propriétés pyogènes, — ce que l'observation a démontré chez l'homme et que nous avons confirmé par l'expérimentation, pour le colibacille, le bacille typhique, le pneumocoque, le vibrion cholérique.

Nous avons reproduit à deux reprises avec le pneumocoque une *cholédocite* avec formation d'un *bouchon muqueux* au voisinage de l'ampoule de Vater, obstacle au cours de la bile, dilatation des voies en amont et ictère.

Nous avons obtenu des *lésions parenchymateuses* plus ou moins intenses, *nécrosantes* surtout, et, en particulier, avec le vibrion cholérique cette lésion spéciale que nous avions décrite avec Hanot, en 1884, dans le foie des cholériques, *la tuméfaction transparente.*

Les *toxines colibacillaires* nous donnèrent des lésions catarrhales et desquamatives avec afflux leucocytique dans la paroi des canaux biliaires.

Nous avons enfin réalisé par l'expérimentation les plus importantes des complications des infections biliaires, la *septicémie*, l'*endocardite végétante ulcéreuse* (*typhique*, *colibacillaire*, *pneumococcique*), la *myocardite* (*typhique*), la *péritonite partielle* ou *généralisée* (*typhique*, *colibacillaire*, *pneumococcique*).

Angiocholécystites chroniques cirrhogènes et lithogènes. Calculs biliaires expérimentaux. — Les inflammations chroniques des voies biliaires sont plus difficiles à reproduire chez l'animal que les inflammations aiguës. Bien que l'origine microbienne des angiocholécystites cirrhogènes et lithogènes fût pour nous démontrée par les résultats de l'examen bactériologique, il n'était pas sans intérêt de tenter la reproduction expérimentale de ces processus chroniques.

Dès 1893, nous avions noté avec Dominici l'existence de « petites concrétions verdâtres » dans la bile vésiculaire d'un lapin chez lequel nous avions suscité le développement d'une cholécystite et d'une angiocholite typhiques. Ce résultat avait été acquis au cours d'expériences sur les infections biliaires aiguës. L'année suivante, avec Dominici, puis avec Fournier, nos expériences d'infection biliaire furent dirigées spécialement en vue de la production des calculs. Pendant plusieurs années nous n'avons obtenu que des formations imparfaites ; enfin, le 29 janvier 1897, nous avons recueilli dans la vésicule d'un chien inoculé avec le colibacille un petit calcul biliaire parfaitement organisé. Bientôt après nous faisions la même constatation sur le cobaye et sur le lapin. Enfin, le 30 octobre 1897, nous rapportions un fait de lithiase obtenue chez le lapin à la suite d'une infection biliaire par le bacille d'Eberth.

La possibilité de reproduire la lithiase biliaire, qui avait d'autre part été annoncée

à la Société de chirurgie par M. Mignot le 17 mai 1897, était donc définitivement établie.

Elle complète la série de preuves qui nous a permis de représenter la lithiase biliaire comme un accident épisodique de l'un des grands processus qui commandent la pathologie hépatique, à savoir l'infection biliaire.

La cirrhose biliaire est un autre de ces accidents épisodiques ultimes. Les tentatives que nous avons faites pour en reproduire chez les animaux le type achevé n'ont point encore donné de résultats définitifs. Néanmoins les lésions conjonctives partielles que nous avons maintes fois obtenues au cours de nos nombreuses expériences d'infection biliaire, étaient déjà suffisamment développées pour nous permettre d'affirmer leur analogie de nature et de localisation avec les lésions de la cirrhose biliaire humaine.

Terrain biliaire. — Diathèse biliaire. (N°s 207, 211, 212, 213, 214.)

Si les recherches bactériologiques ont montré que dans les voies biliaires un même germe, le colibacille par exemple, est susceptible de produire des types de lésions fort variables et si l'expérimentation met en évidence l'importance du degré de virulence d'un même germe pour la production chez l'animal de lésions également très variables en intensité et en profondeur, il ne semble pas douteux, d'autre part, que, pour une infection donnée, l'état même du terrain sur lequel elle évolue n'ait sur ses résultats une influence considérable.

C'est là, d'ailleurs, une notion très générale, s'appliquant à tous les états morbides, à toutes les infections et à tous les organes, à tous les tissus : les qualités de résistance s'accusent d'une façon fort variable suivant les individus; et ces qualités sont héréditairement transmissibles.

L'observation clinique met bien en évidence ce rôle du terrain dans la pathologie biliaire; il se manifeste en particulier, au plus haut point, dans cet état morbide que nous avons nommé, pour cette raison, cholémie *familiale*. C'est encore la notion du terrain qui explique le caractère héréditaire et familial de la lithiase et de la cirrhose biliaires.

Le rôle variable du terrain dans la forme que revêtira l'infection est donc aussi nettement mis en évidence par l'observation clinique que l'est le rôle variable de l'agent pathogène par les recherches bactériologiques et par l'expérimentation.

D'ailleurs, il n'y a pas à considérer l'importance du terrain seulement dans la production de telle ou telle lésion réactionnelle; de lui dépend encore le degré même de prédisposition à l'infection. A côté d'individus dont les voies biliaires restent vierges, chez lesquels l'infection biliaire ne semble pas se produire même au cours d'états morbides prolongés, qui réalisent pourtant des conditions si favorables à cette infection, il en est d'autres chez lesquels l'envahissement ascendant se fait avec la plus grande facilité, en dehors même de tout autre état morbide apparent. Il existe certai-

nement chez ces sujets une *prédisposition héréditairement transmise* à l'infection biliaire; c'est cette prédisposition que nous avons proposé de désigner sous le nom de *diathèse biliaire.*

Quant à préciser davantage la nature de cette diathèse biliaire les connaissances actuellement acquises ne permettent guère de le faire. Il semble néanmoins qu'elle consiste moins en une modification anatomique des conduits biliaires, que nous n'avons pas rencontrée lorsque nous l'avons cherchée, ou en une modification des qualités chimiques de la bile, qu'en une moindre résistance des cellules de l'épithélium des voies biliaires à l'infection. Cette débilité native de l'épithélium biliaire est à rapprocher de celle qu'on a attribuée à l'épithélium pulmonaire en matière de prédisposition héréditaire à la tuberculose.

Famille biliaire. (Nos 207, 211, 212.)

L'observation clinique nous a montré que les différentes maladies des voies biliaires ne sont pas séparées les unes des autres par des sillons profonds; qu'elles peuvent, au contraire, se rencontrer successivement chez un même individu ou chez des individus d'une même famille. D'autre part, nous avons établi, par nos recherches bactériologiques, qu'on peut trouver le même germe dans des maladies diverses des voies biliaires, et, par l'expérimentation, qu'il est facile de réaliser, par l'inoculation d'un même germe, des types différents de lésions.

Nous avons été ainsi conduits à la notion de l'existence d'une famille pathologique naturelle, *la famille biliaire*, comprenant non pas des maladies quelconques du foie, mais *les maladies des voies biliaires proprement dites.*

L'existence de ces maladies chez un même individu ou chez plusieurs individus d'une même famille s'explique aisément par la conception de la diathèse et du terrain biliaires, d'une part, et, d'autre part, par les variations du germe producteur de l'infection biliaire.

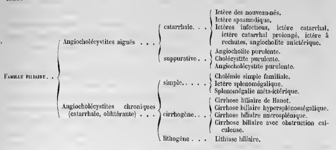
Le type fondamental de la famille biliaire, celui sans lequel les autres ne sauraient être reliés entre eux, c'est la *cholémie simple familiale.* Mais font partie également de cette même famille les ictères de diverses natures (*ictère catarrhal, ictère des nouveau-nés, ictère splénomégalique*), les *cirrhoses biliaires*, la *lithiase biliaire*, les *splénomégalies méta-ictériques.*

Toutes ces affections sont le résultat d'une infection biliaire, mais leur évolution en est très variée, leur pronostic diffère.

Les liens étroits qui les rattachent l'une à l'autre, qui font qu'entre ces divers types on peut trouver toute une série de transitions, qu'ils ont une série de conséquences communes, justifient leur groupement sous le nom de *famille biliaire.*

Toutes les affections qui la composent sont dues à l'*angiocholécystite*, mais suivant les cas celle-ci est *aiguë* ou *chronique*; aiguë, elle peut être *catarrhale* ou *suppurative*; chronique, elle peut être *cirrhogène* ou *lithogène.* Aussi peut-on dresser de ces

diverses affections, dont la plupart ont été de notre part l'objet d'une étude spéciale, le tableau suivant :



Famille biliaire. .	Angiocholécystites aiguës . . .	catarrhale. . .	Ictère des nouveau-nés. Ictère spasmodique. Ictères infectieux, ictère catarrhal, ictère catarrhal prolongé, ictère à rechutes, angiocholite anictérique.
		suppurative. .	Angiocholite purulente. Cholécystite purulente. Angiocholécystite purulente.
	Angiocholécystites chroniques (catarrhale, oblitérante) . . .	simple.	Cholémie simple familiale. Ictère splenomégalique. Splenomégalie méta-ictérique.
		cirrhogène. . .	Cirrhose biliaire de Hanot. Cirrhose biliaire hypersplénomégalique. Cirrhose biliaire microsplénique. Cirrhose biliaire avec obstruction calculeuse.
		lithogène . . .	Lithiase biliaire.

Nous avons étudié la plupart de ces affections soit dans des travaux originaux, soit dans des articles d'ensemble, mais nous devons limiter cet exposé à celles dont nous avons particulièrement contribué à établir l'histoire, aux angiocholécystites chroniques sous leurs diverses formes. C'est ainsi que l'une d'entre elles, la plus fréquente, était absolument ignorée jusqu'aux travaux que nous avons fait paraître avec Lereboullet ces derniers mois. Elle est pourtant à la base de toutes les autres et c'est elle seule qui permet de les comprendre et de les grouper. Aussi est-il nécessaire de lui donner dans cet exposé un développement spécial.

Cholémie simple familiale.

(Nos 207, 211, 212, 230, 232, 234, 235, 236, 237, 238, 240 et *Thèses de Duchesne*[1] *et Vareilliaud*[2].)

Depuis un an, nous avons, à diverses reprises, attiré l'attention des médecins sur un état pathologique remarquablement fréquent et qui, se rapprochant par certain de ses caractères du *tempérament bilieux* des auteurs anciens, était, jusqu'à nos travaux avec Lereboullet, resté à peu près complètement méconnu.

Plus nous étudions ces faits, plus nous sommes convaincus de la fréquence et de l'importance considérable de cet état. La *cholémie* en est le trait le plus constant. Souvent l'*ictère* fait complètement défaut et lorsqu'il existe, il est toujours très différent de l'ictère tel qu'on l'entend communément. Le *caractère familial*, que nous avons mis en lumière et que nous avons appuyé d'une série de preuves, est, en revanche, un des traits essentiels de cet état pathologique. Aussi avons-nous substitué le terme de *cholémie simple familiale* à celui d'*ictère acholurique simple*, sous lequel nous l'avions d'abord désigné.

La cholémie simple familiale remonte en général à la naissance ou tout au

1. Duchesne. *Forme rénale de l'ictère acholurique simple.* Thèse Doct., Paris, 1901
2. Vareilliaud. *De l'ictère acholurique hémorragipare.* Thèse Doct., Paris, 1901.

moins à de longues années en arrière. C'est fréquemment un état compatible avec une santé apparente, un tempérament plus qu'une maladie. D'autres fois, elle entraîne une série de symptômes secondaires, dont l'origine biliaire peut être évidente ou qui, plus souvent, sont considérés à tort comme primitifs ; bon nombre de malades sont soignés comme dyspeptiques, comme neurasthéniques, comme albuminuriques, comme rhumatisants. Aussi avons-nous distingué dans l'étude de la cholémie familiale deux ordres de symptômes :

Des *symptômes fondamentaux* qu'on retrouve toujours plus ou moins au complet et qui permettent d'affirmer l'origine biliaire de cet état morbide.

Des *symptômes secondaires*, très variables dans leur intensité et leur nature suivant les sujets, mais qui présentent toujours un certain nombre de caractères spéciaux.

L'étude de ces symptômes secondaires jointe à la recherche des *antécédents familiaux*, peut souvent, même en l'absence de tout examen du sérum, faire reconnaître avec certitude la cholémie familiale.

Les *symptômes fondamentaux* sont fournis par l'état du tégument et du sérum, plus rarement par celui des urines, ainsi que par l'état objectif du foie et de la rate.

État de la peau. — Dans un grand nombre de cas, le teint est absolument normal. C'est ce qui nous a récemment amenés à décrire la cholémie anictérique, à côté de la cholémie subictérique.

Souvent aussi, divers indices révèlent l'imprégnation des téguments par les pigments biliaires. Dans un premier ordre de faits, la peau est d'une *coloration jaune mat* prédominante à la face, mais généralisée à tout le corps ; le teint est celui de l'Oriental, du créole. Il n'y a pas d'imprégnation biliaire des conjonctives ni des muqueuses, à part de rares exceptions. Quelquefois, le teint se rapproche singulièrement de celui des chlorotiques, mais les muqueuses demeurent normalement colorées. On peut encore comparer la coloration de la peau à celle que lui imprime l'ictère hémaphéique dans la pneumonie, par exemple, ou dans certains cas de fièvre typhoïde. A un degré de plus, c'est le *teint bilieux* : les téguments, surtout à la face, sont nettement jaunâtres ou jaune verdâtres, parfois olivâtres. Exceptionnellement, on a affaire à un véritable *subictère*, et rarement nous avons pu noter, dans ce dernier ordre de faits, l'imprégnation des conjonctives. Dans certains cas, la coloration est *partielle*, localisée à la face, au pourtour des lèvres, aux sillons naso-labiaux, au front et en même temps à la plante des pieds, à la paume des mains. De même, dans la fièvre typhoïde, on a décrit sous le nom de *signe palmo-plantaire* une coloration anormale de la paume des mains et de la plante des pieds qui nous paraît n'être qu'une variété d'ictère hémaphéique partiel. Dans tous ces faits *il y a imprégnation des téguments par les pigments biliaires* ; il y a donc ictère, bien que l'expression clinique habituelle de cet état morbide fasse défaut et, en présence de sujets offrant ces diverses colorations des téguments, le médecin devra rechercher la cholémie familiale.

Chez certains malades, un autre signe révélateur nous a été fourni par le *xanthélasma* des paupières, unilatéral ou bilatéral, ébauché ou nettement réalisé.

Enfin la *pigmentation* du visage nous a souvent mis en éveil. A ce point de vue, nous avons observé divers degrés dans la pigmentation, qui montrent, à côté des mélanodermies dues aux cirrhoses pigmentaires, la possibilité de *mélanodermies d'origine biliaire*. Dans une première série de cas, il y a *masque biliaire* complet avec pigmentation marquée du front, pigmentation des paupières inférieures, larges taches pigmentaires isolées sur les joues; ce masque se rapproche du chloasma de la grossesse. D'autres fois, nous avons constaté des taches pigmentaires encore larges mais plus disséminées, asssociées ou non à une pigmentation légère des paupières inférieures (*taches hépatiques* des anciens auteurs). Enfin, souvent on ne trouve que des *taches punctiformes*, *taches de rousseur* ou *grains de beauté*.

Ces manifestations cutanées se groupent d'ailleurs fréquemment : dans les cas les plus nets le *facies* présente une véritable *triade symptomatique*, représentée par le *masque biliaire*, le *xanthélasma*, la *teinte jaune* du tégument. D'autres fois, deux des symptomes cutanés seuls existent : *xanthélasma et teinte jaune*, *pigmentation et teinte jaune*. Enfin, ces manifestations peuvent s'observer isolément les unes des autres. Dans tous les cas, leur constatation a une réelle valeur diagnostique.

État du sérum. — La *cholémie* se reconnait facilement par la prise de quelques gouttes de sang et l'examen du sérum transsudé. Mais nous avons dû distinguer deux ordres de faits, ceux où le sérum, très teinté, efface complétement la partie droite du spectre et donne une réaction de Gmelin typique, et ceux où, la teinte jaune du sérum étant encore accusée, l'effacement spectroscopique reste cependant léger, la réaction de Gmelin douteuse ou nulle. Ces derniers cas pourraient laisser dans l'incertitude, si la notion familiale ne permettait souvent de retrouver chez divers autres membres de la famille, avec les symptômes secondaires les plus nets, une cholémie évidente. Parfois enfin, à la présence des pigments biliaires dans le sérum, peut se joindre celle d'une faible quantité d'urobiline appréciable au spectroscope.

État des urines. — Nous avons recherché avec grand soin l'état des urines de nos malades et nous en avons fait l'objet d'une note spéciale. L'*acholurie pigmentaire* est habituelle, d'où le nom d'ictère acholurique simple sous lequel nous avions d'abord désigné l'affection nouvelle. Aucune réaction, Gmelin ou Salkowski ne donne d'ordinaire de résultats positifs. Dans un certain nombre de cas la réaction de Haycraft a été positive, mais elle semble traduire les acides biliaires plutôt que les pigments. Chez quelques sujets, nous avons constaté par l'examen fractionné, et surtout dans les urines digestives, des pigments biliaires décelables par la méthode de Salkowski, ou, exceptionnellement, donnant la réaction de Gmelin. Enfin, fréquemment, s'il y a acholurie habituelle, on observe aussi des poussées passagères de cholurie.

L'examen du *chimisme hépatique* nous a montré un taux d'urée le plus souvent

normal, parfois légèrement supérieur à la normale, rarement abaissé; l'urobilinurie est faible ou nulle, l'indicanurie inconstante. La glycosurie alimentaire, quand nous en avons pratiqué la recherche, fut ordinairement négative.

État du foie et de la rate. — Dans la grande majorité des cas, aucun de ces deux organes n'est modifié. Parfois nous avons noté que le foie débordait de un ou de plusieurs centimètres le rebord costal. Cette hypertrophie paraissait isolée, sans hypertrophie de la rate. D'autres fois celle-ci était hypertrophiée parallèlement au foie, pouvant même déborder nettement le rebord costal. Enfin dans un dernier ordre de faits, la rate seule était hypertrophiée, réalisant alors une variété d'*ictère splénomégalique.*

Parmi ces symptômes fondamentaux, le seul constant est la présence de pigments biliaires dans le sérum et il ne semble pas possible d'établir un parallélisme absolu entre l'état du sérum, celui du tégument et celui des urines; bien souvent l'imprégnation cutanée et à plus forte raison la cholurie ne sont nullement proportionnées à la cholémie.

Les *symptômes secondaires*, consécutifs à la cholémie familiale, dominent souvent le tableau clinique et attirent l'attention du malade et du médecin. Ils sont des plus variés et permettent de décrire à la cholémie familiale des *formes prurigineuse, dyspeptique, neurasthénique, hystérique, rhumatismale, hémorragique, rénale, fébrile.* Nous avons consacré des travaux spéciaux à certaines de ces formes, telles la forme dyspeptique, la forme hémorragique, la forme rénale; nous comptons bientôt étudier en détail les autres.

Symptômes cutanés et forme prurigineuse. — Outre les signes objectifs de la présence de la bile dans les téguments, le *prurit*, fréquemment intense et tenace, peut traduire cette imprégnation biliaire et être parfois le symptôme dominant (forme prurigineuse). Souvent alors il est accompagné de poussées violentes d'*urticaire*, sans causes alimentaires définies. La constatation de la cholémie dans la plupart des cas de prurit chronique, d'urticaire récidivant, que nous avons observés ces derniers temps, nous porte à penser que désormais le médecin devra toujours songer, en présence de faits semblables, à la cholémie familiale. Chez beaucoup de nos sujets, nous avons noté également soit une tendance particulière aux troubles cutanés variés (érythème noueux, érythème polymorphe), soit plus simplement une sensibilité spéciale de la peau au froid, amenant avec une facilité très grande la production de la *chair de poule*, phénomène dont nous avons d'ailleurs relevé l'existence habituelle dans l'ictère quelle qu'en soit la cause.

Symptômes gastro-intestinaux et forme dyspeptique. — Souvent les troubles gastro-intestinaux dominent la scène. On constate alors les signes classiques de la *gastrite hyperpeptique*, avec des douleurs survenant après les repas, communément attribuées à l'hyperchlorhydrie tardive, avec une conservation habituelle de l'appétit, et parfois même de véritables crises de boulimie. L'étude du chimisme gastrique, poursuivie parallèlement à l'enquête clinique, nous a donné des résultats concordants. Aussi pensons-nous que les signes de dyspepsie à type de gastrite hyperpeptique doivent faire rechercher la cholémie familiale.

On peut observer des troubles intestinaux concomitants, soit que le malade accuse une diarrhée fréquente avec selles bilieuses, sanguinolentes ou glaireuses, soit que, beaucoup plus fréquemment, il y ait une constipation tenace avec ou sans glaires et membranes dans les selles. Dans certains cas la dyspepsie intestinale semble primer la dyspepsie gastrique.

Symptômes nerveux et formes neurasthénique et hystérique. Somnolences. — Certains sujets sont considérés avant tout comme des neurasthéniques. Or, nous avons été frappés des caractères assez

constants de cette neurasthénie. Elle affecte une allure dépressive, revêtant parfois le type de la *mélancolie* profonde et pouvant mener à un état voisin de l'aliénation, parfois même au suicide. Plusieurs de nos malades ont dû être isolés dans des maisons de santé. Cette mélancolie est souvent curable et nous l'avons vu rétrocéder en même temps que la cholémie s'atténuait.

Récemment nous avons suivi plusieurs malades dont la neurasthénie se manifestait par de l'*impuissance génitale*, et chez lesquels la cholémie était des plus marquées.

A un degré moins accusé, les symptômes nerveux consistent en simples troubles du caractère : les malades sont et se disent des bilieux, à déterminations promptes, actifs, facilement impatients et irritables ou inversement apathiques et somnolents. Dans les deux cas la tendance aux idées noires, à l'hypocondrie, à l'atrabile est fréquente.

A ces symptômes se surajoutent souvent des *somnolences* tenaces surtout digestives, coïncidant d'ordinaire avec l'insomnie habituelle.

Certains malades ont enfin présenté des accidents hystériques plus ou moins accentués, et là encore, l'hystérie, représentant une nouvelle variété d'hystérie toxique (*hystérie biliaire*), nous a paru symptomatique de la cholémie.

Symptômes rénaux et forme rénale. — Parfois les accidents rénaux ont d'abord attiré l'attention. C'est ainsi que très fréquemment, tant chez l'adulte que chez l'enfant, nous avons rencontré l'*albuminurie intermittente* et que souvent c'était celle-ci qui, seule, était reconnue. D'autres fois, nous avons noté une *albuminurie continue* ordinairement légère, mais quelquefois plus intense. L'étude du fonctionnement rénal a, dans les deux cas, révélé des indices de lésions du rein. Enfin nous avons vu survenir chez plusieurs malades des crises d'*hémoglobinurie paroxystique*. Tous ces faits ont été groupés dans la thèse de M. Duchesne.

Symptômes articulaires et forme rhumatismale. — En très grand nombre de sujets se plaignent de douleurs rhumatismales. Parfois il s'agit de rhumatisme aigu simulant le rhumatisme articulaire aigu. Plus souvent ce sont des douleurs subaiguës et chroniques, arthralgies ou myalgies apparaissant fréquemment à la fin de la journée sous l'influence du froid et de la fatigue. Elles se superposent aux douleurs rhumatismales communément mises sur le compte de l'arthritisme. La notion de la cholémie familiale nous semble d'ailleurs appelée à remplacer dans beaucoup de cas la notion vague de l'arthritisme. Enfin parfois nous avons observé des rhumatismes chroniques, tenaces, localisés à certaines jointures, à certains muscles et pouvant même aboutir à des déformations.

Hémorragies et forme hémorragique. — L'interrogatoire et l'examen révèlent souvent une tendance spéciale aux hémorragies; nombre de cas qualifiés autrefois d'*hémophilie* seraient mieux désignés désormais sous le nom de *cholémie familiale à forme hémorragique*. Épistaxis de croissance, épistaxis tardives et abondantes, gingivorragies, ménorragies, purpura, hémorragies gastro-intestinales, fausses hémoptysies, telles sont les diverses manifestations dont nous avons été témoins et dont les principaux exemples ont été rapportés dans la thèse de M. Vareillaud.

Symptômes cardio-vasculaires (souffles anorganiques, bradycardie). — L'examen du cœur nous a frappé, chez quelques sujets, par l'existence de souffles musicaux parfois intenses, systoliques, et prédominant à la pointe, mais qu'une analyse attentive nous a permis de considérer comme des souffles anorganiques. La constatation de ces souffles chez des sujets qui ne sont pas notoirement anémiques et en dehors de toute cause susceptible de les expliquer, peut faire penser à la cholémie familiale.

Dans certains cas, du reste très inconstants, on peut observer une bradycardie assez nette. La même inconstance de la bradycardie se retrouve d'ailleurs chez les ictériques avérés.

État de la température et forme fébrile. — Le plus souvent la température est normale, mais parfois elle affecte un *type inverse* très net. D'autres fois nous avons constaté des *poussées fébriles* sans cause apparente, en général précédées de frissons et suivies de sueurs. Elles sont symptomatiques de l'angiocholite et leur existence peut faire rechercher la cholémie familiale.

L'étude des cas de cholémie familiale comporte encore une enquête sur les *antécédents familiaux*. Déjà l'interrogatoire peut révéler que le malade a présenté anté-

rieurement divers accidents passagers du côté des voies biliaires : ictère émotif, ictère catarrhal, ictère lithiasique, accidents qui ont disparu en laissant subsister les symptômes propres à la cholémie familiale.

On retrouve chez les ascendants ou les collatéraux les mêmes manifestations. Souvent c'est la lithiase biliaire qu'on constate ainsi, d'autres fois ce sont diverses affections du foie avec ictère, passagères ou définitives (ictère catarrhal, cirrhose biliaire). La plupart des membres de la famille ont un teint analogue à celui du sujet observé, ou même un teint bilieux plus accusé. Ils offrent enfin, plus ou moins apparents, les divers symptômes secondaires de la cholémie familiale. La recherche de ces antécédents a donc une grande valeur diagnostique.

Le *diagnostic* de la cholémie familiale se fait en se basant sur trois ordres d'éléments : étude des *signes fondamentaux*, analyse des *symptômes secondaires*, enfin recherche des *antécédents familiaux*. Grâce à ces éléments elle peut être facilement reconnue. Souvent il n'est pas besoin de recourir à l'examen du sérum. L'état des téguments, la présence de symptômes secondaires caractérisés, enfin la notion familiale, permettent de porter un diagnostic certain. On conçoit même la possibilité de faire à distance, c'est-à-dire hors de la présence des malades ou rétrospectivement, le diagnostic de cholémie familiale. C'est ainsi que nous avons pu donner comme exemple de cholémie familiale Napoléon Ier et sa famille; nous comptons revenir bientôt sur ce point. Le teint jaune de Napoléon Ier, ses accès d'hypocondrie entre vingt et trente ans, ses crises dyspeptiques, son prurit, sa bradycardie, justifient ce diagnostic rétrospectif, confirmé par l'étude de la santé de ses frères et de leurs descendants.

Extrêmement commune, la cholémie familiale nous paraît avoir a son origine une lésion minime des voies biliaires. Nous nous sommes attachés, dans la série de nos études, à établir la réalité de cette altération des voies biliaires, altération sans doute très faible, mais susceptible de s'aggraver.

Les rares *examens anatomiques* que nous avons pu faire nous ont montré une *angiocholite* assez nette; toutefois il va de soi que dans nombre de cas la lésion peut être moins apparente, sans que, pour cela, on ait le droit de la révoquer en doute.

L'histoire clinique des malades, et notamment l'existence des poussées de fièvre angiocholitique, les ictères choluriques surajoutés, les liens entre la cholémie simple familiale et les diverses formes de l'infection biliaire chronique, plaident du reste en faveur de cette lésion infectieuse des voies biliaires.

C'est cette notion qui nous a menés à la conception d'une diathèse biliaire, c'est-à-dire d'une prédisposition spéciale, héréditairement transmissible, des voies biliaires à l'infection, prédisposition tenant sans doute à une modification de l'activité vitale des cellules des canaux biliaires.

Une semblable prédisposition explique et justifie notre conception de la *famille biliaire*. Elle permet de concevoir comment les affections qui composent cette famille se rencontrent chez les ascendants ou les collatéraux des sujets atteints de cholémie familiale, ou peuvent survenir chez ces sujets eux-mêmes.

L'association la plus fréquente est celle de la cholémie familiale et de la lithiase biliaire. Elle montre que tout ne se borne pas, dans la lithiase, à l'affection vésiculaire et que l'infection originelle, loin de limiter ses effets à la vésicule, frappe également les conduits biliaires intra-hépatiques. Aussi est-ce tout à la fois la lésion biliaire intra-hépatique et la lésion vésiculaire que doit viser le traitement.

La prédisposition à l'infection biliaire n'est d'ailleurs, ici, qu'un cas particulier d'une loi plus générale d'après laquelle les sujets que nous étudions sont prédisposés à l'auto-infection des muqueuses et des conduits glandulaires (appendicite, parotidites, otites, conjonctivites, dacryocystites, sinusites, etc.).

Ce n'est pas la seule prédisposition dont il faille tenir compte et l'on ne saurait expliquer les variétés spéciales de la cholémie simple familiale (formes prurigineuse, dyspeptique, neurasthénique, rénale, hémorragique), sans faire intervenir la *prédisposition individuelle* à l'une ou l'autre des manifestations secondaires. C'est, par exemple, en vertu d'une hérédité dyspeptique ou nerveuse que nos malades nous ont paru fréquemment présenter une prédominance plus marquée des troubles dyspeptiques ou nerveux.

La part à faire à la cholémie familiale dans la genèse de ces divers troubles reste d'ailleurs capitale. Mais elle intervient différemment suivant la nature de ces manifestations. Les troubles cutanés, les hémorragies, sans doute aussi les troubles nerveux, semblent avant tout le fait de la cholémie elle-même. Les complications rénales, les douleurs articulaires paraissent plutôt sous la dépendance de la toxi-infection due à l'angiocholite. Peut-être enfin, le trouble fonctionnel du foie (hyperfonctionnement ou insuffisance) intervient-il également lorsqu'il existe, mais nous n'avons pu saisir nettement son rôle.

La notion de l'ictère acholurique simple ou cholémie simple familiale n'a pas qu'un intérêt théorique, mais elle comporte une sanction thérapeutique. Nous avons pu, grâce à elle, obtenir par le traitement, dont nous avons fixé les règles ailleurs, un grand nombre d'améliorations réelles, équivalant à de véritables guérisons.

La cholémie simple familiale a, selon nous, une importance capitale : sa connaissance éclaire d'un jour nouveau la pathogénie des infections biliaires chroniques ; par les multiples conséquences qu'elle entraîne, elle intéresse une grande partie de la pathologie qu'elle permet de mieux comprendre.

Ictères splénomégaliques. (Nos 207, 208, 240.)

Ces ictères, dont les cas les plus marqués répondent au type décrit par le professeur Hayem sous le nom d'*ictère infectieux chronique splénomégalique*, ne sont pas rares pour peu que, comme nous l'avons fait avec Lereboullet, on recherche systématiquement l'état de la rate des sujets atteints de cholémie chronique. Mais souvent, à cette dénomination purement symptomatique, on peut en substituer une autre plus précise.

Certains cas, réserve faite de la splénomégalie, rentrent dans le cadre de la cholémie familiale. Il s'agit alors plus d'un teint bilieux ou d'un subictère que d'un ictère vrai, et la présence de la splénomégalie ne paraît pas suffisante pour les séparer complètement de la cholémie familiale.

D'autres faits sont plus nets, comme celui que nous avons publié l'an dernier avec Castaigne et Lereboullet ; mais ils sont semblables, au degré près, aux cas précédents ; on y retrouve les mêmes antécédents familiaux et les mêmes signes secondaires ; ils ne s'en séparent que par l'intensité plus grande des symptômes d'imprégnation biliaire et parfois par la plus grande fréquence des poussées angiocholitiques. Ici, le nom d'ictère splénomégalique est justifié au point de vue clinique, mais il y a déjà angiocholite certaine et cirrhose biliaire ébauchée.

Enfin, le foie et la rate peuvent être simultanément hypertrophiés et à part la consistance restée normale, l'allure de la maladie, les poussées aiguës fréquentes, pourraient faire porter le diagnostic de cirrhose biliaire. Peut-être, en effet, n'y a-t-il pas lieu de séparer complètement ces faits des cirrhoses biliaires dont ils ne se distinguent que par le degré un peu moins avancé des lésions.

Néanmoins, le groupe des ictères splénomégaliques est utile à maintenir, car il permet de réunir tous les faits d'angiocholite chronique qui, par des transitions progressives, vont de la cholémie familiale la plus légère aux cirrhoses biliaires les mieux caractérisées. La splénomégalie, tout en étant le symptôme clinique objectif le plus frappant, n'est qu'accessoire. C'est la lésion des voies biliaires, l'angiocholite chronique qui commande la maladie et de laquelle découle la splénomégalie.

Splénomégalies méta-ictériques. (N° 208.)

A côté de l'ictère splénomégalique, se rangent des splénomégalies en apparence primitives et en réalité secondaires à une angiocholite actuellement latente, mais s'étant traduite à un moment donné par de l'ictère : nous avons donné à ce nouveau type morbide l'appellation de *splénomégalie méta-ictérique*.

L'ictère peut remonter à de longues années en arrière et dans un de nos cas, il datait de plus de douze ans. Il a en apparence complètement disparu, la peau est redevenue normale, mais la splénomégalie a subsisté, souvent passant inaperçue, puis étant reconnue et dès lors considérée comme le phénomène principal.

Pourtant le sujet peut présenter divers symptômes : urticaire, dyspepsie, neurasthénie, etc., qui rappellent ceux de la cholémie familiale à type de cholémie anictérique.

Parfois alors, l'examen peut révéler, avec la splénomégalie, une légère hypertrophie du foie. Mais l'examen du sérum surtout lève les doutes en montrant une cholémie appréciable, alors même qu'il n'y a pas traces d'ictére cutané.

C'est donc la notion des antécédents personnels, celle des signes habituels de la cholémie familiale, celle enfin que l'on tire de l'examen du sérum qui permettent de faire le *diagnostic*. A ces éléments il faut ajouter ceux qui sont fournis par la recherche des antécédents familiaux, qui nous paraît, d'après nos observations personnelles, particulièrement démonstrative dans la plupart des cas.

Ces faits de splénomégalie méta-ictérique sont importants à connaître en raison des multiples causes d'erreur auxquelles ils peuvent donner lieu et bon nombre d'observations publiées sous le nom de splénomégalie essentielle ou d'anémie splénique mériteraient d'être revisées à la lumière de ces nouvelles données.

Cirrhoses biliaires. (N°ˢ 101, 128, 140, 174.)

La nature des cirrhoses biliaires, *spontanées* ou *sans obstruction*, leur classification clinique ont été de notre part l'objet de recherches constantes depuis plus de quinze ans.

Ainsi, nous avons pu défendre leur origine infectieuse, actuellement hors de discussion. Nous avons pu, avec Surmont, Fournier et Lereboullet, rechercher le mécanisme de cette infection et, dans une série de travaux, appuyer d'arguments étiologiques, cliniques, anatomiques, bactériologiques et expérimentaux la doctrine d'aprés laquelle les cirrhoses biliaires ont pour origine une infection ascendante des voies biliaires par des germes vulgaires venus de l'intestin. Ce sont des *cirrhoses par auto-infection.*

Arguments étiologiques. — Ils sont tirés des connexions familiales des cirrhoses biliaires et de la plupart des infections biliaires chroniques ou passagères. Les rapports des cirrhoses biliaires et de la cholémie familiale, toute la série des types de transition que l'on peut observer entre la cholémie familiale la plus légère et la cirrhose biliaire la mieux constituée plaident en faveur de l'origine

biliaire de ces cirrhoses et l'absence d'étiologie infectieuse nettement spécifiée ou la multiplicité des facteurs étiologiques semblent justifier cette conception d'une auto-infection biliaire, semblable à celle qui produit la cholémie familiale, mais amenant des conséquences plus graves.

Arguments cliniques. — Le début des cirrhoses biliaires par des symptômes hépatobiliaires, leur évolution, les accès fébriles que l'on y observe si fréquemment, parfois l'évolution fébrile continue, les crises de rhumatisme biliaire, la leucocytose souvent constatée, sont en faveur d'une maladie infectieuse à marche lente et d'origine biliaire, analogue, au degré près, aux angiocholites aiguës ou subaiguës.

Arguments anatomiques. — Les caractères macroscopiques (splénomégalie, adénomégalie) sont en rapport avec l'infection. Les lésions microscopiques indiquent une cirrhose primitivement biliaire envahissant secondairement tout l'espace porte (espace-portite), cirrhose dont l'origine angiocholitique ne peut faire de doute quand on examine des cas à une période peu avancée. Tel était par exemple le fait dont nous avons publié la relation anatomique dans la thèse de Schachmann et où les canalicules biliaires étaient entourés d'un manchon de cellules rondes.

Plus tard même, alors que les lésions sont très avancées, on peut encore, le plus souvent, discerner que les canaux biliaires sont le siége de lésions prédominantes. C'est ainsi que, dans plusieurs cas, nous avons trouvé des lésions achevées d'*angiocholite oblitérante* ayant entraîné la disparition de *tous* les canaux biliaires. Les vaisseaux sanguins étaient touchés aussi, mais leur oblitération était moins avancée que celle des canaux biliaires. Bien que toutes différentes des lésions que l'on rencontre dans d'autres cas de cirrhose biliaire où avec l'angiocholite catarrhale coexiste une néoformation abondante de canalicules, ces lésions d'angiocholite oblitérante sont autant, sinon plus, expressives.

Arguments bactériologiques. — Dans trois cas, nous avons eu par ponctions du foie, du vivant des malades, un résultat positif. Une fois, chez une malade du professeur Terrier, nous avons isolé un bacille spécial; dans deux autres cas, nous avons retrouvé le colibacille. Ces derniers plaident en faveur de l'auto-infection. Dans plusieurs autres faits, les ponctions sont restées négatives, ce qui s'explique facilement, car on peut admettre que le processus septique, au début, continue à évoluer ensuite, quoique devenu presque amicrobien. Ce n'est guère que dans les périodes fébriles que les ponctions ont chance d'être positives.

Arguments expérimentaux. — Si, expérimentalement, on n'a pas, jusqu'à ce jour, réalisé le type achevé de la cirrhose biliaire spontanée, du moins a-t-on pu, partiellement, dans le foie d'animaux, dont les voies biliaires avaient été infectées par des micro-organismes divers, relever l'existence de lésions comparables à celles qui les caractérisent. Tels sont les faits d'angiocholites expérimentales que nous avons publiés avec Dominici.

Ainsi comprise, la cirrhose biliaire *spontanée* est loin de répondre toujours au même type anatomique et clinique et si l'on s'en tenait aux termes de la description donnée par Hanot de la cirrhose hypertrophique biliaire, on serait forcé de laisser sans étiquette bon nombre de cas dont l'histoire et l'évolution, de même que les lésions anatomiques sont pourtant en faveur du diagnostic de cirrhose biliaire. Aussi avons-nous été amené à proposer une classification qui permît de grouper tous les faits et à élargir ainsi le cadre des cirrhoses biliaires.

C'est au volume du foie que Hanot attribuait l'importance la plus grande dans la description du type qu'il a isolé. C'est encore la constatation objective de l'état du foie et de la rate qui nous a paru la meilleure base de la classification cherchée.

Nous avons ainsi distingué trois types anatomo-cliniques de cirrhose biliaire, semblables quant aux lésions et à la pathogénie, très différents quant à l'aspect objectif de l'abdomen et aux erreurs de diagnostic possibles.

1° La *forme commune, maladie de Hanot* proprement dite, où le foie et la rate sont

très augmentés de volume, mais parallèlement, sans que l'hypertrophie splénique prime par son volume celle du foie.

2° La *cirrhose biliaire hypersplénomégalique* dont nos travaux avec Fournier ont montré les caractères. Dans celle-ci l'hypertrophie splénique frappe tout d'abord, celle du foie est beaucoup moindre, c'est avec les maladies de la rate que se pose le diagnostic.

3° La *cirrhose biliaire microsplénique* que nous avons isolée avec Castaigne et où la rate ne semble pas réagir, contrairement à ce qui est la règle dans les deux cas précédents.

Entre ces faits, — ce qui prouve bien leur origine commune, — existent tous les intermédiaires, mais une telle classification nous semble nécessaire au diagnostic; la cirrhose biliaire hypersplénomégalique a, en effet, pu être méconnue dans un certain nombre de cas, parce que l'on n'y retrouvait pas les caractères attribués par Hanot au type qu'il a isolé.

Certains symptômes communs à ces trois formes ont été étudiés par nous; nous y consacrons plus loin à chacun d'eux un chapitre isolé. De plus, la cirrhose biliaire hypersplénomégalique et la cirrhose biliaire microsplénique ont été l'objet d'études d'ensemble.

Cirrhose biliaire commune. (Maladie de Hanot.)

Cette forme, qui est celle à laquelle appartiennent la plupart des observations publiées, est caractérisée anatomiquement par une augmentation considérable du volume du foie, très supérieure à celle de la rate.

Bien qu'en réalité l'hypertrophie splénique soit *proportionnellement* supérieure à celle du foie, c'est l'hépatomégalie considérable qui constitue le caractère clinique dominant. La splénomégalie, signe constant de la période d'état, reste toujours objectivement moindre que l'hépatomégalie ou tout au plus parallèle. Le diagnostic se pose ici avec les maladies du foie.

Nous avons contribué avec Lereboullet à préciser certains caractères cliniques de cette forme commune; nous y avons étudié le chimisme hépatique avec soin et avons pu, dans certains cas, conclure à l'hyperfonctionnement. Nous y avons constaté l'ébauche du syndrome de l'hypertension portale. Dans certains cas nous l'avons vue évoluer de façon chronique, presque indéfinie. Si nous l'avons observée surtout chez l'adulte, nous l'avons vue, chez l'enfant, entraîner des troubles de la croissance, et des troubles trophiques variés. Mais la plupart de ces signes lui sont communs avec les autres formes. Aussi y reviendrons-nous plus loin.

Cirrhose biliaire hypersplénomégalique. (N[os] 101, 140, 145, 205, 208 et *Thèse de Khorassandji*[1].)

En regard de la maladie de Hanot dans son type classique, nous avons avec Fournier, dès 1895, puis en 1898 et 1900, fixé les principaux traits symptomatiques d'un autre type anatomo-clinique de cirrhose biliaire qui *se distingue du précédent par la prédominance d'une splénomégalie considérable et la faiblesse de l'hypertrophie hépatique, par l'aspect splénopathique qu'elle revêt.*

Étiologie. — Cette variété de cirrhose n'est pas rare. Nous en avons personnelle-

1. Khorassandji. *De la cirrhose biliaire splénomégalique.* Thèse Doct., Paris, 1897.

ment observé neuf cas, pour la plupart publiés avec Fournier ou Lereboullet, et en y joignant les autres faits publiés, notamment ceux qui sont postérieurs à notre mémoire de 1900 (cas de Guillain, de Rummo, de Gabbi, etc.), on peut en réunir 25 observations. A notre estimation son degré de fréquence est comparable à celui de la maladie de Hanot. L'enfance et l'adolescence constituent certainement des conditions favorables à son développement, mais elle peut se rencontrer aussi à une période plus avancée de la vie. On retrouve en général des antécédents familiaux assez nets. Mais en dehors des conditions d'âge et de prédisposition congénitale, on ne trouve aucune donnée étiologique précise. Des troubles gastro-intestinaux précèdent et accompagnent pourtant assez souvent comme dans la maladie de Hanot les premiers symptômes de l'affection.

Symptomatologie. Début. — Les origines en sont habituellement obscures. Néanmoins l'analyse minutieuse des faits permet de distinguer trois modes de début : *début gastro-intestinal, début hépato-biliaire, début splénique.* Dans ce dernier mode de début, le plus rare, alors même que les douleurs et l'hypertrophie spléniques semblent avoir précédé d'assez longtemps les phénomènes hépatiques, rien ne permet d'affirmer que le début de l'affection ait été réellement splénique. Car il faudrait avoir assisté aux deux phases différentes de la maladie : splénique et spléno-hépatique, et avoir, dans la première de ces phases, constaté l'intégrité physique du foie et son intégrité fonctionnelle, avoir noté non seulement l'absence d'ictère mais aussi l'absence de cholurie et surtout de cholémie. Le début splénique indique donc, non que la cirrhose procède d'une splénopathie, mais que les premiers symptômes qui attirent l'attention ont eu pour siège la rate et la région splénique. Ainsi voit-on, dans certains cas, l'érysipèle, sans avoir une origine ganglionnaire, être précédé, pendant un laps de temps appréciable, par la tuméfaction et l'endolorissement des ganglions correspondant à la région infectée.

Phase d'état. — La cirrhose biliaire hypersplénomégalique y arrive lentement, parfois après une série de poussées plus ou moins intenses, survenant à intervalles irréguliers et pendant lesquelles s'accentuent fortement les phénomènes hépato-biliaires, et se développe la splénomégalie. Dans les intervalles de ces crises, la rate, loin de rester de volume constant, nous a paru subir une rétrocession parallèle à celle du foie ou même plus notable.

A cette phase d'état, l'inspection révèle immédiatement un développement considérable de la partie supérieure de l'abdomen, souvent plus accentué du côté gauche (*ventre splénique*). La *rate* forme en effet une masse énorme descendant verticalement jusque dans la fosse iliaque, s'avançant transversalement jusqu'à la ligne médiane ou même dépassant l'ombilic. Cette masse est dure, lisse, régulière. La percussion montre qu'elle s'élève très haut jusque dans la région axillaire. Aussi la rate peut-elle mesurer 30 centimètres de long et plus. Souvent on perçoit à son niveau un souffle splénique manifeste. Son exploration est légèrement douloureuse ou indolente; le

malade peut n'accuser que de la gêne ou se plaindre de douleurs sourdes, continues, parfois violentes, et survenant par poussées, *crises splénalgiques*, correspondant aux poussées hypertrophiques de l'organe.

Le *foie* est un peu hypertrophié ; sa surface est unie et lisse. Sa consistance est tantôt légèrement, tantôt plus notablement accrue. Son bord est ferme et tranchant, ou parfois mousse et arrondi. Tantôt l'organe est indolent, tantôt il est assez sensible, enfin on peut observer des *crises hépatalgiques*.

Outre ces constatations du côté de l'abdomen, rate énorme et foie relativement peu développé, on peut observer des troubles fonctionnels des divers appareils.

L'*ictère* précoce est plus ou moins intense et souvent sujet à rémissions marquées dans l'intervalle des paroxysmes. Les *fèces* sont en général colorées, parfois même bilieuses.

L'étude de la *fonction uréogénique*, celle de la *fonction glycogénique*, donnent des résultats variables et nous ont fourni dans quelques cas des indices d'hyperhépatie.

Les troubles des fonctions digestives et des fonctions rénales, ceux des appareils respiratoire ou circulatoire sont peu marqués et superposables à ceux de la forme commune. De même que dans celle-ci l'examen du sang montre souvent une légère diminution du nombre des globules rouges, du taux de l'hémoglobine, et assez fréquemment une légère leucocytose. Les chiffres des différentes variétés de leucocytes ont paru normaux dans les cas examinés. La coagulation est normale ; on retrouve dans le sérum des pigments biliaires, quelquefois de l'urobiline. Malgré l'état relativement satisfaisant de la crase sanguine, on observe très fréquemment des hémorragies, principalement des épistaxis et aussi des hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être mortelles.

Le système nerveux est peu touché et les troubles qu'on relève sont pour la plupart attribuables à l'ictère même.

La température reste normale dans l'intervalle des poussées paroxystiques, s'élève au contraire au moment de celles-ci. Dans quelques cas, la température se maintient d'une façon permanente au-dessus de la normale (forme fébrile).

Les troubles trophiques ostéo-articulaires sont fréquents (doigts hippocratiques) et l'on peut noter aussi parfois l'existence d'un véritable rhumatisme biliaire. Enfin la cirrhose biliaire hypersplénomégalique retentit souvent sur le développement général des malades qu'elle frappe, lorsque la croissance de ceux-ci n'est pas terminée.

Évolution. Terminaisons. — La cirrhose biliaire hypersplénomégalique est, comme la cirrhose de Hanot, une maladie chronique dont le cours est traversé par des poussées aigues survenant à intervalles plus ou moins longs. L'évolution est lente et la durée s'évalue par années, mais avec de grandes différences suivant les cas (de moins de quatre ans à vingt ans et plus).

Peu de grandes maladies infectieuses trouvent ici un terrain favorable à leur éclosion. L'érysipèle de la face est pourtant assez fréquent ; il suit d'ordinaire un cours normal et guérit sans complications. Il en est de même de la pneumonie. Dans quelques observations on a noté de l'otite suppurée uni ou bilatérale. Si donc les individus atteints de cirrhose biliaire hypersplénomégalique semblent n'offrir qu'un terrain peu propice aux grandes infections d'origine exogène, par contre les auto-infections paraissent chez eux relativement fréquentes et faciles. La cirrhose biliaire elle-même est due à l'auto-infection.

La dernière phase de la maladie est, comme dans la maladie de Hanot, une phase anhépatique, marquée par tous les signes qui dévoilent une atteinte profonde de la cellule hépatique et l'altération consécutive de la crase sanguine. Parfois les hémorragies ont paru hâter le dénouement.

Diagnostic. — Ce qui justifie la séparation de la cirrhose hypersplénomégalique de la cirrhose de Hanot, c'est la différence qui existe au point de vue clinique entre les deux types. Les deux cirrhoses ont-elles une pathogénie unique, comme nous l'avons soutenu, ou bien dans la forme hypersplénomégalique la rate commande-t-elle les lésions du foie ? Au fond peu nous importe, en ce qui concerne la nécessité de distinguer les deux types. Dans la cirrhose hypersplénomégalique, le développement de la rate est si marqué et celui du foie si peu notable, que le tableau symptomatique est autre que dans la maladie de Hanot et que par suite les problèmes de diagnostic soulevés sont différents.

Ici, ce n'est pas avec telle ou telle hépatopathie que se posera le plus souvent le diagnostic, mais avec telle ou telle splénopathie. On pensera à la maladie de Banti, à une tumeur de la rate, à une splénomégalie primitive, etc., non à la maladie de Hanot ni à telle autre maladie de foie.

C'est ce point de vue clinique qui, nous le répétons, justifie les efforts que nous avons faits pour distinguer la cirrhose hypersplénomégalique du type décrit par Hanot.

Anatomie pathologique. — Dans les quelques cas suivis d'autopsie, on a pu se rendre compte du volume exact du foie et de la rate, celui-ci parfois amoindri après la mort, du fait des hémorragies terminales. Tandis que dans la cirrhose de Hanot la rate n'atteint guère qu'un peu plus du quart du volume du foie, la rate acquiert ici un volume à peu près égal, quelquefois supérieur.

Il existe d'ailleurs des cas de transition dans lesquels l'hépatomégalie ne le cède pas dans une aussi large mesure à la splénomégalie; ces faits intermédiaires justifient l'hypothèse d'un mode pathogénique unique pour les diverses variétés de cirrhose biliaire.

Les autres caractères macroscopiques, les lésions histologiques ne présentent rien de particulier à ce type anatomo-clinique. Il en est de même des lésions des autres organes, mais l'adénomégalie est ici particulièrement fréquente et intense.

Pathogénie. — Elle n'est pas encore définitivement établie, mais nous pensons avec Fournier que ce type anatomo-clinique procède, comme la maladie de Hanot d'ailleurs, d'une infection ascendante par des germes venus de l'intestin, l'orientation des lésions vers l'un ou l'autre type pathologique n'étant vraisemblablement qu'une affaire de terrain.

Nous ne pouvons admettre la théorie splénique et nous avons énuméré les divers arguments qui nous la font rejetter. Rien ne prouve en effet, dans le mode de début, l'antériorité des lésions spléniques. La splénomégalie est sujette à des rétrocessions marquées, et n'est nullement immuable, comme on l'a soutenu. De ce qu'un organe réagit par une hypertrophie considérable il ne s'ensuit pas qu'il ait été primitivement atteint. D'ailleurs, au point de vue de la réaction splénique, les cirrhoses biliaires offrent la plus grande variabilité et on peut trouver une série de faits allant de l'atrophie de la rate aux splénomégalies les plus considérables. Il serait dès lors difficile d'étendre la théorie splénique à tous les faits de cirrhose biliaire et l'on saisirait mal aussi où fixer la limite entre les faits justiciables de l'origine splénique et ceux dus à l'angiocholite.

L'adénomégalie ne saurait être invoquée en faveur de la théorie splénique, car elle a tous les caractères d'une adénopathie consécutive à une affection hépatique.

Les lésions hépatiques présentent une systématisation biliaire évidente ; si l'on conçoit l'existence possible d'altérations cirrhotiques à point de départ splénique, il ne agit que de cirrhose veineuse et nullement, comme ici, de cirrhose biliaire caractérisée.

Enfin, dans l'hypothèse d'une maladie primitivement splénique, on saisit mal comment se ferait l'infection primitive de la rate ; on sait en effet la rareté relative des infections primitives des organes clos, par rapport surtout à la fréquence des infections ascendantes des organes glandulaires munis d'un appareil excréteur.

Aussi admettons-nous de préférence, pour la cirrhose biliaire hypersplénomégalique, la même pathogénie que pour les autres types de cirrhose biliaire et la rattachons-nous à l'angiocholite infectieuse ascendante. Quant aux causes de la splénomégalie, nous commençons à les entrevoir et elles font l'objet d'une note spéciale dans cet exposé.

Quel que soit d'ailleurs le mode de production de la cirrhose biliaire hypersplénomégalique, elle nous semble suffisamment caractérisée anatomiquement et cliniquement pour être séparée du type isolé par Hanot, et mériter la description spéciale que nous lui avons consacrée.

Cirrhose biliaire microsplénique. (N° 181.)

Ce type de cirrhose biliaire, plus rare que les deux précédents, est caractérisé par ce fait essentiel que la rate n'est pas augmentée de volume ou atrophiée, malgré l'existence d'une cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Des deux cas que nous avons publiés avec Castaigne, l'un fut suivi d'autopsie et montra une hypertrophie hépatique considérable avec des lésions évidentes de cirrhose biliaire et l'atrophie de la rate, qui pesait 65 grammes seulement.

Il semble que la cirrhose biliaire microsplénique, contrairement au type hypersplénomégalique, se développe plus volontiers dans l'âge mûr ou dans la vieillesse, mais on ne peut établir de régle absolue à cet égard.

La maladie, d'une façon générale, évolue à la manière des autres types de cirrhose biliaire. L'absence de splénomégalie peut en rendre le diagnostic difficile et faire croire à une *cirrhose biliaire par obstruction*[1].

Ces faits de cirrhose biliaire microsplénique sont importants au point de vue pathogénique ; ils montrent bien en effet que la réaction splénique doit être considérée comme secondaire, puisqu'elle peut faire défaut. C'est donc l'angiocholite qui est la lésion primitive et fondamentale des cirrhoses biliaires, entraînant secondairement et de manière inconstante la réaction splénique. Cette splénomégalie doit néanmoins servir de base à la classification clinique, car d'après sa présence et son degré les problèmes de diagnostic posés sont différents.

1. La splénomégalie, d'ailleurs, est loin de toujours faire défaut dans les cirrhoses biliaires avec obstruction et quelquefois même elle y atteint un degré très notable.

Cirrhoses biliaires infantiles. (N° 101, 175, 208.)

Chez l'enfant les cirrhoses biliaires se retrouvent avec la plupart des caractères qu'elles ont chez l'adulte. Mais, du fait même de l'âge, elles entraînent plus fréquemment certaines conséquences qui leur donnent une allure un peu spéciale. Ainsi s'explique que beaucoup de cas de cirrhoses biliaires infantiles aient été méconnus ou qualifiés de cirrhoses infectieuses, sans qu'on en ait reconnu l'origine biliaire. Les faits que nous avons publiés avec Fournier dès 1895, ceux que nous avons observés avec Lereboullet et qui feront l'objet de publications ultérieures nous ont permis de préciser les caractères propres à l'enfance.

L'affection, qui se présente souvent avec le caractère familial sur lequel nous avons insisté, frappe en général par l'intensité de la *splénomégalie*, si bien que c'est surtout chez l'enfant qu'on rencontre la cirrhose biliaire hypersplénomégalique. Plus rarement la cirrhose répond au type décrit par Hanot, plus rarement encore au type microsplénique. De même que la splénomégalie, l'*adénomégalie* semble également très marquée chez l'enfant. On s'explique d'ailleurs que rate et ganglions réagissent plus facilement chez l'enfant devant l'infection biliaire. Les autres symptômes cardinaux sont les mêmes que chez l'adulte. Parfois, pourtant, l'ictère est très peu intense et le tableau est celui de la *cirrhose biliaire anictérique*. Les *troubles trophiques ostéo-articulaires* sont ici particulièrement nets et c'est surtout chez l'enfant qu'on rencontre le *doigt hippocratique*. Enfin une conséquence propre à l'enfance et qui est presque constante, pour peu que la cirrhose évolue assez lentement, c'est l'*arrêt de développement*. Le retentissement de la cirrhose biliaire sur la croissance des petits malades était particulièrement net dans nos observations. La plupart de nos sujets étaient, en effet, chétifs, malingres, *infantiles*. Leur taille et leur poids étaient très inférieurs à la normale et certaines observations suivies longtemps nous ont nettement montré que c'est à partir du début de la maladie du foie que cet arrêt de la croissance s'est produit. On le retrouve d'ailleurs noté dans la plupart des observations de cirrhose biliaire infantile publiées après les nôtres.

Splénomégalie marquée, troubles trophiques et surtout arrêt de développement donnent à la cirrhose biliaire infantile une physionomie un peu particulière qu'il nous a paru utile de mettre en relief.

Splénomégalie dans les cirrhoses biliaires. (N° 231.)

La rate peut subir une hypertrophie considérable dans les cirrhoses biliaires et c'est le degré variable de cette réaction splénique qui nous a permis d'établir une classification clinique de ces cirrhoses. Mais les causes de cette splénomégalie sont encore discutées. Pourtant, diverses constatations cliniques, anatomiques et expérimentales, que nous avons faites avec Lereboullet, nous permettent de les entrevoir. Pour nous, elles sont au nombre de deux principales :

1° L'*infection*, qui explique la splénomégalie des maladies infectieuses, mais qui, dans ces dernières, réserve faite du paludisme, n'entraîne qu'une tuméfaction splénique modérée;

2° La *congestion* qui explique, au moins pour une part prépondérante, la tuméfaction de la rate au cours des cirrhoses veineuses.

Or le degré souvent considérable de la splénomégalie des cirrhoses biliaires semble résulter de la superposition de ces deux facteurs, infection et congestion passive.

La congestion passive explique en grande partie l'hypertrophie splénique. Cliniquement, nous avons toujours pu observer dans les cirrhoses biliaires hypersplénomégaliques le syndrome de l'hypertension portale plus ou moins nettement réalisée. L'hypertension portale restait d'ailleurs légère et n'entraînait ni l'hypotension artérielle, ni l'oligurie et la tachycardie consécutives qu'on observe dans les cirrhoses ascitiques à fort épanchement. La tuméfaction splénique ne nous a pas paru immuable et nous l'avons vu notamment rétrocéder sous l'influence d'hémorragies gastro-intestinales

abondantes. Dans un cas la rate perdit ainsi plus de la moitié de son volume primitif. Anatomiquement la prédominance des lésions congestives nous a convaincu qu'il était impossible de ne pas faire jouer à cette congestion un rôle capital dans les cirrhoses biliaires comme dans les cirrhoses veineuses.

L'*infection* intervient également, comme le prouvent les examens bactériologiques qui ont, au moment des poussées aiguës, révélé dans la rate la présence de micro-organismes divers, notamment du colibacille. Mais les voies d'apport de cette infection sont plus difficiles à pénétrer. Il est hors de doute que l'infection vient du foie. La facilité avec laquelle la rate réagit secondairement aux angiocholites, alors même qu'elles sont légères, le rapport chronologique souvent constaté entre le développement exagéré du foie (phénomène primitif) et la splénomégalie (phénomène secondaire) sont en faveur d'une infection directe de la rate par le foie; certains faits expérimentaux plaident également en ce sens. Reste à déterminer la voie que suit cette infection pour aller du foie à la rate. Nous avons défendu à plusieurs reprises, avec Fournier, l'hypothèse d'après laquelle l'infection se rendrait du foie à la rate par la veine splénique. Sans doute l'infection arriverait à la rate à rebours de la circulation normale dans la veine splénique. Mais de telles infections ne se produisent-elles pas dans le foie par la voie des veines sus-hépatiques?

D'ailleurs la tuméfaction de la rate observée normalement dans la période digestive paraît due pour une part à la congestion passive du fait de la stase dans la veine splénique. Dès lors il est facile de comprendre que dans les cirrhoses biliaires, où la stase due à la congestion passive doit être marquée, des micro-organismes mobiles, tels que le colibacille, puissent cheminer à travers la veine porte jusqu'au foie.

Ces quelques considérations suffisent à montrer le rôle que semblent jouer par leur association la congestion et l'infection. Leur superposition provoque des hypertrophies considérables et peu susceptibles de rétrocession marquée, alors même que la lésion du foie paraît peu avancée. Ainsi s'expliquent les rates que l'on observe dans des infections biliaires moins prononcées que celles qui aboutissent aux cirrhoses biliaires (splénomégalies méta-ictériques, ictères splénomégaliques).

Adénomégalie dans les cirrhoses biliaires. (Nos 146, 208 et *Thèse de Heymann*[1].)

Longtemps on a soutenu que les ganglions lymphatiques ne subissaient pas de modifications notables dans les cirrhoses biliaires. L'adénomégalie n'était signalée qu'en passant et accessoirement dans quelques cas. Nous avons contribué avec Fournier à établir sa fréquence et son importance. Notre élève Heymann, dans sa thèse, a pu en réunir seize cas, et depuis les faits se sont multipliés.

Cette adénomégalie porte principalement sur les ganglions dont sont tributaires les lymphatiques du foie et devient souvent considérable. Dans quelques cas les ganglions des régions plus éloignées sont également atteints, mais toujours à un degré moindre.

Ces ganglions sont rouge foncé, gris noirâtre ou noir. Ils sont extrêmement mous et incapables d'exercer une compression sur les organes qui les avoisinent, notamment sur les voies biliaires.

L'examen histologique (que dans notre premier cas nous avons pratiqué avec la collaboration de M. Bezançon et qui dans des faits ultérieurs nous a donné des résultats concordants) montre une sclérose périganglionnaire plus ou moins marquée. L'hypertrophie tient à cette sclérose, à la distension des voies lymphatiques, à une sorte d'œdème du tissu réticulé plutôt qu'à une hyperplasie très marquée des cellules des follicules et des cordons; ceux-ci ne présentent pas d'altérations appréciables. On constate enfin une accumulation extrêmement abondante de pigment dans les voies lymphatiques.

Cette adénomégalie a une importance pathogénique considérable, car elle est la signature de l'infection; elle doit être rapprochée à ce point de vue de la splénomégalie.

1. Heymann. *L'adénomégalie dans les cirrhoses biliaires.* Thèse Doct.; Paris, 1898.

Le doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires. (Nos 101, 128 et *thèse de Boutron*[1].)

Dès 1896, nous avons signalé avec Fournier l'existence dans les cirrhoses biliaires infantiles de déformations hippocratiques des doigts et des orteils, à l'étude desquelles notre élève Boutron a consacré sa thèse. Depuis, nous avons pu, avec Lereboullet, en réunir un nombre assez considérable d'observations (près de vingt), qui montrent qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence. Divers auteurs en ont d'ailleurs publié récemment des cas confirmatifs.

La déformation, assez variable dans son intensité, a nettement un rapport avee l'affection hépatique, d'autant qu'ici les troubles respiratoires manquent le plus souvent ou sont insuffisants pour justifier la présence de ce trouble trophique. Il faut d'ailleurs pour sa production que la cirrhose soit de date ancienne; il manque ou n'est qu'ébauché dans les cas qui sont de date récente; ultérieurement, la cirrhose évoluant, la déformation peut s'accentuer davantage et nous avons pu, dans un cas, suivre nettement cette transformation.

La déformation est-elle due à la cholémie? N'est-elle pas due plutôt à un trouble toxi-infectieux dépendant de l'infection biliaire chronique? C'est un point qu'il est difficile actuellement de trancher. En tout cas, il ressort des études que nous avons poursuivies et des faits confirmatifs que les *doigts hippocratiques sont relativement fréquents au cours des cirrhoses biliaires*, et paraissent directement causés par l'affection hépatique, pour peu que celle-ci soit de longue durée.

Cirrhose biliaire avec obstruction calculeuse. (Nos 128, 140, 175.)

Les auteurs s'étaient efforcés de séparer complètement la maladie de Hanot de la cirrhose biliaire par obstruction. Nous nous sommes efforcés au contraire de les rapprocher et tout en reconnaissant qu'il existe entre les 2 types des différences cliniques et anatomiques, qu'il convient, par conséquent, de les décrire séparément, nous les rattachons à une pathogénie univoque, considérant l'un comme méritant la désignation de *cirrhose biliaire infectieuse spontanée ou sans obstruction*, alors que l'autre mérite celle de *cirrhose biliaire infectieuse avec obstruction*.

Moins souvent qu'on ne le croit d'ailleurs, l'obstruction, quand elle est calculeuse — et c'est cette condition que nous visons, — ne sert d'occasion pour l'infection des voies biliaires, car la lithiase d'une part est déjà elle-même une réaction d'infection, et comme nous le proclamons : « tout lithiasique est un infecté des voies biliaires » et d'autre part la lithiase se développe sur le terrain de la cholémie familiale, c'est-à-dire chez des sujets qui, dès la naissance, sont infectés des voies biliaires.

Il est aisé de comprendre les raisons, pour lesquelles l'obstruction impose une orientation anatomique et clinique particulière aux lésions qui découlent de l'infection biliaire. N'y insistons pas.

Angiocholite oblitérante. — Cependant, chez des sujets robustes et résistants, l'angiocholite et la cirrhose peuvent se réaliser dans ces conditions et évoluer d'une façon chronique comme dans les angiocholites cirrhogènes sans obstruction. C'est dans un fait de cet ordre que nous avons relevé le

1. Boutron. *Le doigt hippocratique dans les cirrhoses biliaires*. Thèse Doct., Paris, 1899.

premier bel exemple de ce type d'angiocholite que nous avons qualifiée d'*oblitérante*. Nous avons retrouvé des lésions du même ordre exactement dans des cas de cirrhose biliaire sans obstruction.

Les voies biliaires chroniquement enflammées peuvent, comme tous les conduits creux, artères, veines, œsophage, urètre, etc., s'oblitérer. Entre les divers types anatomo-pathologiques de cirrhoses biliaires, avec ou sans obstruction, il faudra faire une place à ces faits dans lesquels les voies biliaires disparaissent complètement par le mécanisme de l'angiocholite oblitérante, si bien que le foie est ramené à l'état de glande vasculaire sanguine. Dans les cas de cet ordre, les vaisseaux, secondairement, s'oblitèrent à leur tour quoique moins complètement et on comprend qu'apparaisse le syndrome d'hypertension portale.

De telles lésions correspondent à des cas où le processus infectieux est épuisé et l'on conçoit que la recherche bactériologique y soit négative. On comprend aussi qu'ils soient au-dessus de toute thérapeutique médicale ou chirurgicale.

Examen des calculs biliaires aux rayons Röntgen. (N° 130.)

Nous avons, avec Fournier, pratiqué pour la première fois l'examen des calculs biliaires aux rayons X. Nous avons pu reconnaître et faire savoir que la cholestérine était traversée par ces rayons et que par suite la radiographie ne pouvait être d'aucune utilité aux chirurgiens appelés, en cas de lithiase, à intervenir sur les voies biliaires.

Forme vésiculaire de la colique hépatique. (N° 175.)

Sous la désignation de *colique vésiculaire*, nous avons succinctement décrit une forme particulière de colique hépatique remarquablement fréquente.

Ici, les calculs ne migrent pas, mais demeurent dans la vésicule, faisant de fréquentes tentatives de sortie auxquelles correspondent autant d'accès.

Presque toujours ce type de colique hépatique est dû à la présence dans la vésicule de calculs volumineux, trop volumineux pour que l'exode en puisse avoir lieu.

Dans la colique vésiculaire, on n'observe pas, comme dans la colique hépatique ordinaire, de grandes crises espacées et irrégulières, mais des accès fréquemment réitérés, d'une violence modérée, ou bien une sorte d'état de mal, persistant pendant plusieurs semaines, coupé par des phases d'accalmie. L'ictère fait défaut et la recherche des concrétions dans les selles est infructueuse. A la longue s'éveillent des réactions nerveuses plus accusées que dans la colique franche : chez les prédisposés, on voit apparaître du délire, des accès de somnambulisme et autres désordres susceptibles de prendre le pas sur les accidents vésiculaires.

Nous verrons que ce type de colique hépatique réclame un traitement tout spécial.

Tétanie dans la colique hépatique. (N°s 125, 175.)

Nous avons rapporté l'exemple unique jusqu'à ce jour d'une *tétanie* compliquant la colique hépatique.

Les accès de tétanie se montraient en même temps que ceux de colique hépatique et cédaient rapidement après la disparition de ceux-ci.

La tétanie frappait inégalement les quatre membres : le membre supérieur droit était violemment contracturé; le membre supérieur gauche et le membre inférieur droit l'étaient beaucoup moins; le membre inférieur gauche était à peine touché.

L'action réflexe, à laquelle on peut attribuer la tétanie, s'exerçait donc conformément aux lois de Pflüger.

Arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique. (N° 186.)

L'anurie qui survient au cours de la colique néphrétique est due à un réflexe inhibitoire qui, parti du bassinet, se réfléchit sur l'élément noble du rein dont il suspend le fonctionnement normal.

Nous nous sommes demandés avec Castaigne si une action du même ordre entraînant un arrêt des fonctions du foie n'avait pas lieu à l'occasion de la colique hépatique. Pour résoudre cette question, nous avons, chez sept malades, étudié le fonctionnement de la cellule hépatique pendant la crise douloureuse et dans les jours qui suivent.

Ces sept malades présentèrent, au moment de la crise douloureuse, des signes d'*anhépatie fonctionnelle*, qui se traduisirent par l'*hypoazoturie*, par la *glycosurie alimentaire* (qui ne cessa d'être positive qu'à partir du sixième jour après la crise), par l'*indicanurie* et par l'*élimination intermittente du bleu de méthylène* (dans les 3 cas où nous l'avons recherchée). Sur des malades observés depuis la publication de notre travail, nous avons noté aussi l'*acholie*.

La colique hépatique exerce donc sur les cellules du foie une action réflexe qui entraîne un arrêt passager de leurs fonctions. L'anhépatie d'ailleurs est transitoire et au bout de 5 à 6 jours le chimisme hépatique redevient normal.

Déjà l'on avait signalé la glycosurie dans la lithiase biliaire, mais on n'avait pas saisi la véritable raison de cette coïncidence. Les uns l'avaient rencontrée dans presque tous les cas, les autres exceptionnellement. A la vérité, elle existe ou fait défaut, selon le mode d'alimentation des malades et pour la susciter il suffit de leur faire prendre un peu de sucre ou des aliments se transformant en sucre.

La notion de l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique est utile au double point de vue du diagnostic et du traitement. Elle peut servir au diagnostic, comme la notion de l'anurie elle-même, non seulement pendant la crise mais aussi rétrospectivement, car l'anhépatie dure quelques jours. Elle fournit d'autre part l'indication du repos et du régime lacté, non seulement pendant la crise même, mais pendant les jours qui suivent.

Enfin, à un point de vue purement spéculatif, la notion nouvelle de l'impotence fonctionnelle du foie, amenant la réalisation d'un véritable *diabète aigu par anhépatie*, est des plus suggestives. Chez certains sujets, l'état transitoire qu'amène la colique

hépatique se montre permanent, quelquefois même, il semble que ce soit à la suite d'une colique hépatique, qu'un tel état permanent se soit installé; dans les deux cas, le *diabète sucré par insuffisance hépatique ou par anhépatie chronique* se trouve alors réalisé.

Influence inhibitrice de la colique hépatique sur la glycosurie diabétique. (N° 152.)

Nous avons étudié, avec Weil, chez deux femmes diabétiques, l'action exercée par la colique hépatique sur la glycosurie.

La première malade avait une glycosurie considérable (200 grammes de glucose par 24 heures et 30 grammes d'urée) sur laquelle l'opothérapie hépatique n'exerça aucune action, tandis que l'opothérapie pancréatique amena rapidement la chute du taux quotidien du sucre à 120 grammes. Le traitement fut alors suspendu quelques jours. Pendant cette suspension une crise très courte de douleurs lithiasiques détermina un abaissement du sucre urinaire de 120 grammes à 45 grammes; l'urée baissa de 25 à 16 grammes; deux jours après le sucre était remonté à 108 grammes, l'urée à 25 grammes. Quinze jours plus tard une nouvelle crise lithiasique survint, abaissant encore temporairement le chiffre du sucre éliminé : il tomba de 60 à 30 grammes. Au bout de quelques jours, la malade sortit de l'hôpital ayant 70 grammes de sucre.

La seconde malade était entrée à l'hôpital pour une crise lithiasique au cours de laquelle on trouva pendant quelque temps, dans les urines, une quantité de sucre variant de 5 à 20 grammes; sitôt la crise terminée le sucre remonta à 60 grammes.

Ces faits s'expliquent par une double hypothèse : celle d'une action réflexe suspensive, exercée par la colique hépatique sur le fonctionnement du foie et celle d'un diabète par hyperfonctionnement du foie ou hyperhépatie.

Or, l'action réflexe d'arrêt exercée sur le foie par la colique hépatique a été mise hors de conteste par des recherches analysées ci-dessus. Et d'autre part, les caractères offerts par le diabète, au moins dans le premier cas, le seul qui se soit prêté à une étude complète, sont bien de ceux que nous avons récemment assignés au *diabète par hyperhépatie*, à savoir : glycosurie considérable, hyperazoturie, influence favorable de l'extrait pancréatique, nulle ou défavorable de l'extrait hépatique.

La colique hépatique peut donc, ainsi que cela ressort de l'exposé analytique ci-dessus et de celui-ci, causer de la glycosurie à un individu normal et la supprimer ou du moins la diminuer fortement à un diabétique. Ces faits ne sont contradictoires qu'en apparence et s'expliquent par un mécanisme unique, l'arrêt réflexe des fonctions du foie, arrêt qui, chez le sujet normal, cause la glycosurie par insuffisance hépatique, et qui, chez le diabétique par hyperhépatie, corrige cette hyperhépatie.

Fièvre biliaire.

L'étude de la fièvre dans les infections biliaires aigues ou chroniques nous a mené à diverses constatations intéressantes. C'est ainsi qu'à côté du type commun des cirrhoses biliaires, où la fièvre

ne survient que par poussées, nous avons pu observer des cas, où la fièvre, d'ailleurs irrégulière dans son allure, est quotidienne. Ces *formes fébriles* peuvent durer fort longtemps, car nous suivons une cirrhose biliaire où la fièvre est à peu près constante depuis plus de quatre ans.

Nous avons constaté également à plusieurs reprises, soit dans des cas d'angiocholite anictérique, soit dans d'autres faits d'angiocholite subaiguë ou chronique, une *fièvre inverse* à maxima matinaux, à minima vespéraux. Cette fièvre inverse peut avoir des oscillations considérables, ou être à peine marquée, comme dans certains cas de cholémie familiale où la température est à peu près normale mais *inverse*.

Enfin, nous avons souvent observé des accès de fièvre intermittente hépatique et avons pu nous rendre compte dans un cas (où le paludisme ne pouvait être invoqué) de l'efficacité très nette de la quinine qui fit disparaître les accès fébriles, du moins temporairement. Aussi croyons-nous qu'il y aurait lieu de l'essayer plus souvent dans les cas de fièvre due aux infections biliaires.

Néphrite biliaire. (N°s 210, 238.)

Nombreuses et variées sont les complications que l'on peut rencontrer au cours des angiocholites microbiennes ascendantes. Il n'est aucun organe pour ainsi dire qui ne puisse être frappé. Pourtant, dans les nombreux travaux récemment consacrés à l'action du foie sur les reins, il ne semble pas que l'angiocholite (indépendante de l'ictère) ait été signalée comme cause possible de néphrite. Aussi avons-nous cru devoir insister avec Lereboullet sur le rôle des infections biliaires dans la production des lésions du rein.

Le cas qui a servi de point de départ à notre étude concernait une malade atteinte d'angiocholite infectieuse anictérique avec lithiase biliaire légère et sans obstruction. L'angiocholite, dont le début apparent remontait à un an et qui s'était accompagnée trois mois auparavant de violents accès de fièvre intermittente hépatique, entraîna une albuminurie massive, atteignant 10 à 12 grammes par litre, soit 20 à 30 grammes par 24 heures. Cette albuminurie résista à la plupart des traitements et notamment au régime lacté, mais diminua considérablement et disparut presque sous l'influence du drainage vésiculaire. L'amélioration ne fut d'ailleurs que momentanée et ultérieurement la malade succomba à des accidents d'angiocholite suppurée intra-hépatique.

D'autres faits que nous avons observés nous ont confirmés dans l'idée que les angiocholites aiguës ou subaiguës peuvent entraîner à leur suite des déterminations rénales parfois intenses.

Enfin les *albuminuries intermittentes* ou *continues* que nous avons notées dans la cholémie familiale montrent que cette maladie peut, elle aussi, amener des déterminations rénales, plus légères il est vrai, comme l'infection biliaire causale elle-même.

Parmi les complications des angiocholites aiguës ou chroniques, suppurées ou non, accompagnées ou non de lithiase, avec ou sans ictère, il convient donc de faire une place à la *néphrite biliaire* distincte de l'albuminurie due à l'ictère. Nous ne pensons en effet pas que ce soit à la cholémie que soit due la néphrite et celle-ci peut d'ailleurs se rencontrer dans des angiocholites anictériques. Pour nous, ces néphrites légères ou graves sont d'origine toxi-infectieuse et c'est l'infection biliaire qui en est le point de départ. C'est cette donnée que nous avons voulu mettre en évidence en décrivant la néphrite biliaire.

Rhumatisme biliaire. (N°s 101, 175, 208.)

A diverses reprises nous avons signalé les douleurs articulaires, qui peuvent accompagner les affections des voies biliaires. Elles se rencontrent surtout dans les infections biliaires chroniques et c'est dans les cirrhoses biliaires et dans la cholémie familiale que nous avons eu principalement l'occasion de les observer. Tantôt il s'agit des simples *arthralgies* ou de *myalgies*, tantôt d'*arthrites mono-* ou *polyarticulaires, aiguës, subaiguës* ou *chroniques*, pouvant donner lieu à des *déformations* permanentes des extrémités osseuses. Ces manifestations montrent que dans le groupe des pseudo-rhumatismes infectieux il convient de faire une place au *rhumatisme biliaire*. Nous voulons désigner par ce terme les manifestations articulaires consécutives aux infections biliaires et elles-mêmes d'ordre toxi-infectieux.

Nous ne pensons pas que la cholémie soit en cause dans leur production. Mais, selon nous, l'infection biliaire est à la source des différentes formes de rhumatisme que l'on peut observer dans ces cas; dans l'obscurité qui règne encore sur l'étiologie du rhumatisme aigu ou du rhumatisme chronique, dans l'ignorance où l'on est de la nature des douleurs vagues communément qualifiées d'arthritiques, il nous a semblé utile de dégager ce type dont l'étiologie semble assez nette et que l'on rencontre très fréquemment.

Dyspepsie biliaire. (N° 237.)

Dans nos études sur les cirrhoses biliaires ou sur la cholémie simple familiale nous avons à maintes reprises analysé les caractères des troubles dyspeptiques présentés par nos malades. Les symptômes subjectifs, la recherche de l'état du chimisme gastrique faite dans un assez grand nombre de cas, nous ont montré la symptomatologie habituelle de la *gastrite hyperpeptique*, constatation qui concorde avec celle du professeur Hayem dans les cirrhoses biliaires. Nous avons établi que ces troubles dyspeptiques se retrouvent avec les mêmes caractères dans le cours d'un grand nombre d'infections biliaires chroniques. De l'analyse des faits et de l'enquête étiologique nous avons conclu que dans tous ces cas la dyspepsie était secondaire à l'affection biliaire. Aussi avons-nous adopté les mots de *dyspepsie biliaire* pour désigner ces faits.

Quant au mécanisme suivant lequel se produit la dyspepsie, nous n'avons pu le préciser. Est-ce la présence de la bile qui exerce directement une action sur la muqueuse gastrique? Ou bien n'est-ce pas par son action sur le système nerveux que la cholémie provoquerait le trouble dyspeptique? Ne faut-il pas enfin incriminer la toxi-infection dépendant de l'existence même de l'angiocholite, cette toxi-infection agissant soit sur le système nerveux, soit directement sur l'estomac? Nous n'avons pu encore résoudre ces diverses questions, mais il nous semble prouvé que, dans ces cas de dyspepsie biliaire, l'affection des voies biliaires est nettement à l'origine des troubles dyspeptiques, que par suite c'est à la fois la dyspepsie et l'affection biliaire causale que doit viser le traitement.

Neurasthénie biliaire. (N° 240.)

Soit au cours de la cholémie familiale, soit au cours des cirrhoses biliaires chroniques, nous avons été frappés des caractères spéciaux de la neurasthénie qu'on observe souvent. Les malades présentent

en effet une mélancolie dépressive plus ou moins marquée, qu'il y ait simple tendance aux idées noires, ou que cette mélancolie mène à un état voisin de l'aliénation, parfois même au suicide.

Cet ensemble est assez caractéristique pour nous avoir dans certains cas porté à rechercher la cholémie, que nous avons toujours constatée plus ou moins intense, il est vrai. Et nous avons vu ultérieurement, sous l'influence d'un traitement approprié, ces troubles nerveux s'amender parallèlement à la cholémie. Aussi croyons-nous justifiée l'épithète de *neurasthénie biliaire* pour qualifier ces faits qui ont certainement la cholémie à leur origine.

De même il nous est arrivé de voir sous la même influence survenir des symptômes hystériques, d'où le nom d'*hystérie biliaire* que nous leur avons assigné.

Angiocholites anictériques. (N° 209.)

Parmi les symptômes qui traduisent l'inflammation des voies biliaires, l'ictère a toujours été placé au premier rang et son existence est encore considérée par beaucoup d'auteurs comme nécessaire pour affirmer le diagnostic d'angiocholite. Pourtant on sait que bon nombre d'angiocholites suppurées ne s'accompagnent pas d'ictère, mais on a souvent mis cette absence d'ictère sur le compte de l'acholie pigmentaire. Aussi ayant observé des cas d'angiocholites aiguës, subaiguës ou chroniques où l'ictère faisait défaut, nous avons groupé, avec Lereboullet, ces faits sous le nom d'*angiocholites anictériques*.

A l'ictère près, ils se superposent aux autres cas d'angiocholite. Leurs symptômes, leur évolution, leur pronostic varient suivant l'intensité de l'angiocholite sans présenter rien de spécial à ces faits.

Nous avons en effet noté l'absence d'ictère non seulement dans les cas d'angiocholite infectieuse ascendante aiguë ou subaiguë qui nous ont servi de point de départ, mais aussi dans certains faits d'angiocholites chroniques. La cholémie familiale (cholémie anictérique), les splénomégalies méta-ictériques, certaines cirrhoses biliaires (cirrhoses biliaires anictériques) en fournissent des exemples.

Tantôt l'ictère manque pendant toute la durée de l'affection, tantôt et plus souvent il a existé à la période initiale et a ultérieurement disparu.

De même, la cholémie peut faire complètement défaut (comme dans nos cas initiaux), mais plus souvent on peut l'observer, au moins dans les heures digestives. Quelques symptômes prouvent d'ailleurs le passage dans le sang de certains principes de la bile. L'un de nos malades présentait un prurit violent, en dehors de tout ictère et de cholémie pigmentaire. L'existence du prurit dans ce cas plaide en faveur de la théorie qui fait jouer à l'imprégnation de la peau par les sels biliaires le rôle capital dans sa production.

Il résulte donc de ces faits que l'on ne saurait se baser sur l'absence d'ictère pour rejeter le diagnostic d'angiocholite aiguë et chronique.

MALADIES DU CŒUR ET DES VAISSEAUX

ANATOMIE NORMALE DU CŒUR

Anatomie normale des valvules sigmoïdes du cœur chez les animaux. (N° 65.)

Les valvules sigmoïdes du cœur sont considérées par la plupart des anatomistes comme formées par l'adossement et la continuation de l'endocarde et de l'endartère; elle s'insèreraient sur un anneau fibreux et seraient appendues à la paroi artérielle. Cette description, qui peut paraître exacte quand on examine le cœur de l'homme, n'est plus acceptable quand on l'étudie dans la série animale.

Nous avons reconnu, en effet, que les valvules sigmoïdes s'insèrent chez les animaux sur des *tables musculaires* dont l'existence, d'une part, rapproche la conformation des orifices artériels du cœur de celle du pylore, et d'autre part témoigne de l'embryogénie purement endocardiaque des valvules qui en émanent.

A chaque orifice artériel, les tables musculaires sont au nombre de trois, qu'on peut distinguer pour l'orifice aortique en *antérieure droite, antérieure gauche* et *postérieure*, pour l'orifice pulmonaire en *postérieure gauche, postérieure droite* et *antérieure.*

A l'orifice aortique, c'est la table antérieure droite qui est de beaucoup la plus volumineuse; elle se rencontre chez tous les animaux que nous avons étudiés, mammifères (cheval, mouton, blaireau, bœuf, thylacène, chien, renard, chevreuil, porc, bouc du Sénégal) et oiseaux (poulet, dindon, oie, canard doré). La table antérieure gauche vient en seconde ligne; elle ne fait défaut que chez le porc et le bouc; la table postérieure est la moins constante, elle n'existe que chez des oiseaux et chez quelques mammifères (cheval, mouton, blaireau).

Les tables de l'orifice pulmonaire se modifient d'une façon bien moins régulière; la table postérieure gauche est la mieux développée; quant aux deux autres, leur importance réciproque est très variable, même chez les animaux voisins, comme le chien et le renard.

Ces tables ne représentent pas une simple curiosité anatomique, leur rôle physiologique est sans doute important, destinées qu'elles sont à supporter le poids des colonnes sanguines artérielles pendant la diastole ventriculaire.

MALFORMATION DU CŒUR

Persistance du canal artériel. (N° 19.)

Chez une malade qui avait souffert de palpitations, d'angoisse precordiale, d'essoufflement, d'hémoptysies, mais qui n'avait jamais eu de cyanose et qui avait mené à bien une grossesse, nous trouvâmes, à l'autopsie, une persistance du canal artériel, *simple*, c'est-à-dire sans autre malformation du cœur.

En raison de la disposition du canal artériel subsistant, lequel était figuré par un simple orifice mettant en communication l'aorte et l'artère pulmonaire, les signes physiques étaient ceux d'une communication artério-veineuse, à savoir un frémissement et un souffle continus avec renforcement, si bien que le diagnostic dans de semblables conditions pourrait être fait.

LÉSIONS VALVULAIRES

Nanisme mitral. (N°ˢ 12, 217 et 219.)

Avec Rathery, nous avons décrit sous l'étiquette de *nanisme mitral* un type anatomo-clinique spécial où l'on voit, à un rétrécissement mitral bien toléré ou même latent, s'associer des troubles dystrophiques multiples entre lesquels le plus saisissant est la petitesse de la taille. Ce type avait été entrevu par nous-mêmes en 1884 et longtemps avant de l'individualiser sous une désignation appropriée nous avions cherché déjà à attirer sur lui l'attention.

Les malades affectés de nanisme mitral atteignent en général une taille de 1 m. 40 à 1 m. 50; hommes, ils sont le plus souvent déclarés impropres au service militaire; ce ne sont pas des infantiles, mais des nains, de petits adultes, dont les fonctions génitales peuvent s'exercer normalement et qui, femmes, peuvent mener une grossesse à terme. Certains malades, malingres, ridés, offrent une sorte de sénilité anticipée; d'autres, au contraire, présentent une sorte de juvénilité persistante. Dans tous les cas, il existe une discordance entre la taille des malades et celle de leurs parents, père, mère, frères, sœurs, enfants, dont l'explication ne peut être fournie que par l'intercurrence d'une condition causale propre au sujet lui-même.

Si l'on passe en revue les diverses fonctions, on les trouve communément touchées, amoindries, si bien que le détail est en harmonie avec l'ensemble. L'intelligence est au-dessous de la normale : le malade a des idées singulières, puériles; il est loquace ou au contraire apathique; quelquefois il zézaie ou bégaie en parlant; souvent l'hystérie broche sur le tout. La force musculaire est insuffisante et si le sujet appartient au peuple il est ordinairement incapable de pourvoir à ses besoins. Quelquefois les tissus

sont pâles par le fait d'une anémie véritable et l'examen hématologique révèle un abaissement notable du chiffre des globules avec une faible diminution de la valeur globulaire. Les urines assez fréquemment contiennent un peu d'albumine, sans que, cependant, il y ait de l'imperméabilité rénale.

On note diverses malformations : arcades sourcilières saillantes, déviations de l'axe du nez et de la cloison, absence du cornet inférieur accompagnée d'ozène, prognatisme, bec de lièvre, soudure du lobule de l'oreille, déformation du sternum avec relief exagéré de l'angle de Louis, doigts supplémentaires, déviation de la colonne vertébrale avec inégalité de hauteur des épaules, amputations congénitales des doigts et des orteils, développement insuffisant du système pileux, etc.

Tels sont les signes qui composent le tableau clinique ; dans certains cas, il s'y ajoute des palpitations, de l'essoufflement, des désordres circulatoires pouvant aller jusqu'au tableau de l'asystolie, mais très souvent rien n'attire l'attention du côté du cœur où cependant il est aisé de percevoir les signes du rétrécissement mitral et notamment un roulement diastolique, un souffle présystolique et un dédoublement du deuxième bruit.

L'autopsie permet de constater, dans un cœur petit, un rétrécissement de l'orifice mitral et en outre une étroitesse générale des vaisseaux et un véritable nanisme des différents viscères.

Le nanisme mitral est-il l'effet d'une dystrophie qui porte concomitamment sur l'orifice mitral, sur le cœur, sur les divers organes, sur le corps entier ; ou bien la lésion mitrale est-elle primitive et les nanismes partiels comme le nanisme global sont-ils l'effet d'une adaptation de l'économie au retrécissement orificiel? Cette seconde interprétation a paru la plus séduisante à quelques esprits. L'adaptation expliquerait la latence et la bénignité de la lésion cardiaque.

Le rétrécissement mitral n'est pas d'ailleurs l'unique cardiopathie où s'observent des phénomènes d'adaptation qui réalisent la prophylaxie de l'asystolie ; il n'existe pas seulement un nanisme mitral, ou du moins celui-ci n'est qu'un des modes du *nanisme cardiaque*.

Bien plus, le cœur n'est pas l'unique organe qui règle le poids des organes et du corps et l'adaptation, contrairement à l'appréciation courante, ne peut pas ne s'effectuer seulement qu'antérieurement à l'achèvement de la croissance. Chez les urémiques, comme chez les cardiaques, on voit souvent, au fur et à mesure que l'émaciation se produit et se prononce, se rétablir un équilibre de santé, impossible antécédemment. C'est que grâce à la réduction du poids du corps le champ circulatoire se rétrécit chez le cardiaque, permettant ainsi la compensation, de même que, grâce à la même réduction, la source des poisons devient moins abondante chez l'urémique, permettant ainsi la désintoxication.

ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Endocardite infectieuse expérimentale. (N[os] 26, 31 et *Thèse de Lion*[1].)

Pour la première fois, avec Lion, nous avons réalisé expérimentalement l'endocardite infectieuse sans qu'il ait été besoin de léser préalablement les valvules.

L'inoculation au lapin de cultures peu virulentes du bacille d'endocardite que nous avons décrit amène la production d'une maladie bénigne caractérisée par un amaigrissement plus ou moins marqué, par de la parésie ou la paralysie d'un ou des deux membres postérieurs, ces phénomènes cédant peu à peu et étant suivis de guérison. Cette maladie curable ne confère pas l'immunité. On peut, à l'aide de cultures atténuées, inoculer plusieurs fois le même animal et reproduire un nombre indéterminé de récidives. Chez tous les lapins ainsi traités et soumis pendant un temps relativement long à l'action de quantités considérables de cultures, on trouve des lésions marquées d'endocardite végétante. Ces dernières peuvent encore se rencontrer chez les animaux qui, vaccinés incomplètement à l'aide des produits solubles ou sortis de la phase d'immunité, succombent à la suite d'une injection de culture très virulente. Les végétations siègent le plus souvent sur les valvules auriculo-ventriculaires, tantôt sur l'une des valvules mitrale ou tricuspide, tantôt sur plusieurs d'entre elles; elles se développent aussi dans quelques cas sur les cordages tendineux ou à la surface des oreillettes. Elles sont de nombre et de volume variables. Dans certains cas, elles présentent des dimensions vraiment remarquables. Elles ont tantôt l'aspect de petites masses arrondies, sessiles, rosées ou blanchâtres et semi-transparentes, qui apparaissent à la loupe comme formées de nodules confluents, tantôt l'aspect de productions molles, un peu flottantes, rosées, pouvant pousser dans la cavité ventriculaire de petits prolongements polypiformes à extrémité blanche, fibrineuse. Un fragment de ces végétations, dissocié et écrasé entre deux lamelles, puis coloré, laisse voir une grande quantité de micro-organismes.

SYMPHYSE DU PÉRICARDE

Insuffisances valvulaires causées par la symphyse péricardiaque. (N° 5.)

La symphyse du péricarde, par la gêne qu'elle apporte au fonctionnement du cœur, est capable d'en entraîner l'hypertrophie et la dilatation. Cette dernière, à son tour, atteignant les orifices du cœur, peut créer des *insuffisances valvulaires* qui, par les bruits morbides et les désordres fonctionnels auxquels elles donnent lieu, sont susceptibles d'en imposer pour des insuffisances vulgaires de cause endocarditique.

Avec le professeur Hayem, nous avons relaté un nouvel exemple d'insuffisances valvulaires ainsi déterminées par la symphyse péricardiaque et à son propos nous avons signalé certaines particularités encore inaperçues.

Comme dans le cas antécédent du professeur Jaccoud, l'insuffisance, chez notre sujet, portait sur les valves des orifices aortique et mitral. Les valves mitrales étaient saines, mais il n'en était

1. Lion. *Loc. cit.*

pas de même des sigmoïdes de l'aorte : celles-ci portaient sur toute la continuité de leur bord libre un léger bourrelet arrondi, régulier, élastique, qui, à l'examen histologique, se montrait constitué par une sorte d'enroulement du bord libre renflé de la lame dite endartérielle sur le bord libre creusé en cupule de la lame dite endocardiaque. Les sigmoïdes aortiques, d'ailleurs, étaient souples, lisses, n'offraient aucune plaque scléreuse, calcaire ou athéromateuse, ne présentaient, en un mot, aucune trace d'inflammation chronique. Il était bien évident que le bourrelet valvulaire n'était point le résultat d'une endocardite et qu'il était l'effet des chocs successifs de l'ondée sanguine, qui, à chaque diastole, rentrait dans le ventricule gauche par l'orifice aortique béant; il était clair, en un mot, que l'enroulement des éléments du bord libre des valvules n'était pas la cause, mais l'effet de l'insuffisance.

Ajoutée à la symphyse du péricarde, la double insuffisance valvulaire apportait au fonctionnement du cœur de notre malade une gêne extraordinaire, aussi celui-ci avait-il dû s'hypertrophier démesurément, ce que lui permettait le jeune âge du sujet, et pesait-il 975 grammes, alors que les fibres musculaires constituantes atteignaient le diamètre inusité de 40 et même 42 μ.

La raison des insuffisances valvulaires causées par la symphyse du péricarde gît, avons-nous dit, dans la dilatation préalable des cavités du cœur ; or, si l'on comprend aisément qu'un obstacle commun à la systole du cœur droit et du cœur gauche puisse amener la dilatation du premier, en laissant le second intact, il est difficile de concevoir que le contraire puisse avoir lieu. C'est cependant ce qu'ont constaté, sans chercher à l'expliquer, les auteurs qui nous ont précédé. Or, dans notre cas, la localisation de la dilatation au cœur gauche nous a paru résulter des adhérences contractées entre le péricarde et la paroi thoracique au niveau des deuxième, troisième et quatrième côtes gauches, adhérences qui n'apportaient au fonctionnement du cœur droit aucune entrave, mais qui, au contraire, devaient singulièrement gêner le jeu régulier du cœur gauche.

Bruit de rappel paradoxal et symphyse du péricarde. (N° 147.)

Nous avons observé, avec Garnier, une altération singulière du rythme cardiaque à laquelle nous avons donné le nom de *bruit de rappel paradoxal*. Il s'agissait d'un rythme à trois temps dans lequel le bruit surajouté était immédiatement présystolique et s'entendait dans toute la région précordiale; mais il y avait en même temps allongement du petit silence, de telle sorte que le rythme du cœur était interverti, c'est-à-dire qu'entre le bruit systolique et le bruit diastolique s'écoulait un laps de temps plus long que celui qui séparait le bruit diastolique du bruit présystolique; et, dans les conditions où aurait dû naître un bruit de galop, un bruit de rappel se trouvait réalisé. La plupart des médecins qui avaient examiné ce malade l'avaient considéré comme atteint de rétrécissement mitral; il fallait une observation attentive pour se convaincre de l'interversion des bruits. L'autopsie nous montra qu'il n'y avait aucune lésion valvulaire, mais une symphyse péricardiaque totale avec calcification très étendue du péricarde occupant circonférentiellement la base des ventricules.

ANGINE DE POITRINE

Origine urémique de l'angine de poitrine. (N° 216.)

On sait à quels retentissants débats a donné lieu la question de l'origine de l'angine de poitrine : les uns ont rattaché le syndrome angineux à une névralgie ou à

une névrite du plexus cardiaque, les autres ont voulu en faire l'expression clinique du rétrécissement des artères coronaires. Cette dernière théorie avait fait beaucoup de progrès dans ces dernières années, en raison de l'impuissance notoire où étaient ses adversaires d'indiquer la cause de l'atteinte du plexus cardiaque. Nous avons pu établir avec Garnier, que la théorie nerveuse de l'angine de poitrine s'accordait seule avec la réalité des faits et donnait la raison suffisante des phénomènes; l'angine de poitrine grave, celle que l'on rencontre chez les artério-scléreux, ne se distingue pas des autres variétés dans sa physiologie pathologique, mais dans sa condition causale qui est l'action de poisons urémiques.

De la discussion raisonnée des faits, il ressort qu'on ne peut scinder l'angine de poitrine en deux groupes, celui des angines vraies et celui des angines fausses; l'angine de poitrine est un syndrome univoque revêtant des formes graves ou bénignes selon les cas; mais aucune variété ne se sépare des autres par des différences cliniques essentielles. L'explication physio-pathologique des phénomènes doit donc pouvoir s'adapter à toutes les variétés cliniques; or, la théorie coronarienne est manifestement insuffisante et c'est pour l'édifier qu'on a été obligé de rejeter du cadre de l'angine de poitrine toute une série de formes qualifiées de fausses; cette théorie, en outre, est en contradiction absolue avec l'expérimentation; enfin, elle est incapable d'expliquer la douleur et l'angoisse, premiers signes essentiels, tandis que le trouble musculaire est inconstant et secondaire; l'analogie avec la claudication intermittente des extrémités doit donc être écartée après un examen attentif.

La théorie de la névralgie et de la névrite du plexus cardiaque rend bien compte, au contraire, de tous les phénomènes. Mais elle restait incomplète tant qu'on n'avait pas trouvé la cause qui provoque cette névralgie ou cette névrite, car il n'est plus possible de regarder actuellement la maladie de Rougnon comme une névrose ou une manière d'être de l'épilepsie. L'observation attentive d'un certain nombre de malades nous a montré la constance des signes de néphrite interstitielle : l'albuminurie manque souvent, mais la polyurie, la pollakiurie, l'urohématinurie suffisent pour affirmer l'existence de la lésion rénale. De plus, d'autres accidents urémiques alternent parfois chez le même malade avec les attaques d'angine de poitrine : c'est ce qui a lieu en particulier pour l'asthme urémique, et nous en avons rapporté deux observations. Enfin, l'action curative du régime lacté est frappante, non pas que le lait guérisse l'angine de poitrine; il supprime simplement la détermination actuelle en diminuant l'intoxication de l'organisme, mais le malade reste exposé à la reprise des accidents toxiques, à un nouvel écart de régime, soit sous la forme d'angine de poitrine, soit sous celle de telle autre manifestation nerveuse, respiratoire, ou gastro-intestinale. Ainsi comprise, l'angine de poitrine artério-scléreuse doit être rangée à côté des autres localisations nerveuses de l'urémie.

Toutes les angines de poitrine reconnaissent donc un mécanisme identique : dans

tous les cas c'est le plexus cardiaque qui est en cause; la physiologie pathologique de la maladie de Rougnon se trouve ainsi ramenée à l'unité. L'étiologie seule diffère suivant les cas, celle-ci peut être toxique, toxi-infectieuse, réflexe ou hystérique; à chacune de ces causes correspondra une variété de syndromes. L'angine toxique est seule réellement grave, elle emprunte son plus grand facteur de gravité à sa cause et, quand celle-ci est permanente et due à une altération irrémédiable des reins, les accidents se produisent à échéance plus ou moins éloignée et conduisent trop souvent le malade à la mort.

ARTÉRITES

Artérites infectieuses expérimentales. (N° 50.)

Nous avons réalisé des artérites, d'une part à l'aide du bacille d'endocardite décrit, sans lésion traumatique préalable des artères et, d'autre part, à l'aide du bacille typhique consécutivement à l'action d'un stylet introduit dans l'aorte par la carotide droite.

Nos expériences, reprises par M. Crocq, ont été vérifiées par lui. Les lésions artérielles obtenues sont caractérisées, à l'œil nu, par l'épaississement de la paroi vasculaire, dont la face interne est hérissée de saillies mamelonnées, discrètes ou confluentes et même de végétations pouvant atteindre les dimensions d'une lentille. Histologiquement, on constate, au sein d'un tissu scléreux, creusé de vacuoles rappelant celles du tissu cartilagineux et contenant comme celles-ci des éléments cellulaires, des plaques vitreuses, friables, irrégulièrement opacifiées par des fentes et des granulations noires. Ces plaques ne se colorent pas par les divers réactifs et se dissolvent aisément dans l'acide chlorhydrique en faisant effervescence. Bref, il s'agit là d'une transformation scléro-calcaire des parois artérielles.

On ne peut se défendre de rapprocher ces lésions de celles qui, chez l'homme, sont communément réunies sous l'appellation d'athérome artériel et de voir, dans ces expériences, la preuve du rôle joué par les maladies infectieuses dans l'étiologie de telles altérations vasculaires.

Thrombose artérielle marastique. (N°s 10 et 16.)

A l'autopsie d'un phtisique âgé de 56 ans qui mourut avec des lésions tuberculeuses avancées des poumons et avec une gangrène du membre inférieur droit, nous trouvâmes, outre une thrombose de l'artère tibiale antérieure et du tronc tibio-péronier un *thrombus pariétal de l'aorte*. Celui-ci occupait la partie culminante de la crosse aortique, siégeant sur sa paroi postérieure, immédiatement au-dessous de l'origine des gros vaisseaux. Il mesurait 5 centimètres de long sur 3 de large et 5 milli-

mètres d'épaisseur. Sa forme était ovalaire, son grand axe étant parallèle à celui du courant sanguin. Sa coloration était grisâtre, sa consistance assez ferme, sa surface libre lisse. Alors qu'au niveau du thrombus des artères du membre droit atteint de gangrène il existait un léger degré d'athérome artériel, au niveau du thrombus aortique, l'aorte, à laquelle il était intimement adhérent, était absolument saine.

MALADIES DU SANG

ANÉMIES

Classification des anémies. (N° 149.)

On peut définir, comme nous l'avons fait avec Garnier, l'*anémie* en état morbide caractérisé par l'insuffisance totale ou partielle des éléments qui constituent le sang, d'où une première division dans l'anémie : l'*anémie totale* et l'*anémie partielle*.

Un exemple d'anémie totale est fourni par les hémorragies, du moins immédiatement, avant que la réparation du sang n'ait commencé.

L'anémie partielle, d'autre part, peut être *cruorique* ou *liquoreuse*, selon qu'elle porte sur la partie figurée ou sur la partie liquide du sang.

L'anémie cruorique ou *globulaire*, schématiquement, se divise en *anémie globulaire totale* et en *anémies globulaires partielles*, celles-ci pouvant être *hématique*, *hématoblastique* ou *leucocytique*; l'anémie leucocytique est généralement appelée *leucopénie*.

L'anémie liquoreuse offre, elle aussi, diverses variétés, telles l'*anémie aqueuse* qui succède au choléra, aux grandes diarrhées, aux purgations drastiques et l'*anémie séreuse* que nous avons récemment fait connaître.

Anémie séreuse. (N° 149.)

Avec Garnier, nous avons donné le nom d'*anémie séreuse* à une variété d'*anémie liquoreuse*, caractérisée par l'appauvrissement du sang en sérum.

La grande cause de l'anémie séreuse est la cirrhose veineuse à la phase ascitique.

Cette anémie procède essentiellement par poussées successives qui suivent immédiatement les paracentèses abdominales; elle est due à l'abondante exsudation de sérum qui se fait alors dans la cavité péritonéale, surtout si celui-ci a été mis à sec.

Le principal signe de l'anémie séreuse est l'*hyperglobulie*; le chiffre des globules rouges s'élève de 500 000, 1 million et même 2 millions, et le degré de l'hyperglobulie

donne la mesure de la concentration du sang et, par suite, de l'anémie séreuse. En même temps, on observe une augmentation de la soif ; le taux des urines baisse, les sueurs diminuent; la diarrhée, si elle existait, cesse; les hydropisies subsistantes, notamment les œdèmes des membres inférieurs, se résorbent.

Les crises d'anémie séreuse durent quelques jours, au bout desquels tout rentre dans l'ordre, et notamment le chiffre des globules revient à son taux habituel. Certains malades non seulement réparent leur sérum rapidement, mais encore le refont pour ainsi dire indéfiniment, si bien qu'en quelques mois on peut leur en soustraire 100, 200, 300 litres et même davantage. D'autres, au contraire, baissent après chaque paracentèse, pendant les crises d'anémie séreuse, au moment où le sérum sanguin transsude dans le péritoine avec une particulière abondance. Ils maigrissent, perdent leurs forces, comme si on leur pratiquait de véritables saignées rouges; la réparation du sérum devient après chaque ponction plus difficile et les crises d'anémie séreuse durent chaque fois davantage. Enfin, après une dernière et fatale ponction, la source du sérum se montre comme tarie, si bien qu'au fur et à mesure que l'ascite se reproduit, se dessine le tableau de l'*anémie séreuse grave*. Aux signes que nous avons mentionnés ci-dessus se joignent alors divers symptômes qui rappellent ceux du choléra : le visage est amaigri, le nez pincé, les yeux sont excavés, les traits tirés, le teint est plombé, la peau est sèche et la mort a lieu doucement ou dans une syncope.

CHLOROSE

Nature de la chlorose. (Nos 46, 66, 141, 197.)

Nous avons distingué les *théories* relatives à la nature de la chlorose en *génitale, nerveuse, digestive, vasculaire, hématique*, et, après le professeur Hayem qui, par ses travaux, l'a faite sienne, nous avons défendu la dernière.

La chlorose ne serait pas une anémie secondaire, subordonnée à un état pathologique des ovaires, du tube digestif, du foie ou du système nerveux, mais une *anémie primitive*. Elle représenterait l'un des modes d'expression de la déchéance organique héréditaire, d'où sa coexistence fréquente avec d'autres stigmates de déchéance, tels que l'hypoplasie vasculaire, l'hypoplasie des organes génitaux, l'hystérie. L'*hypoplasie hématique* serait son substratum anatomique. Les hématoblastes parviendraient difficilement à se transformer en hématies, si bien qu'ils s'accumulent dans le sang, où certains grandissent d'une façon démesurée. Les hématies diminuent de nombre, non seulement parce que leur genèse serait ralentie, mais encore parce qu'elles seraient mal formées et d'une faible viabilité. Leur diamètre est inégal et les éléments petits ou nains prédominent; leur teneur en hémoglobine est insuffisante; leur forme s'altère sous l'action d'une contractilité morbide de leur protoplasma et, caduques, elles offrent des réactions histochimiques anormales, se nécrobiosent et se détruisent avant d'avoir accompli leur évolution physiologique. Leur hémoglobine, ainsi mise en liberté, est éliminée par les reins sous la forme d'urobiline et d'urohématine. La difficulté qu'auraient les hématoblastes à se transformer en hématies, la malformation de celles-ci et la tendance qu'elles ont à péricliter tôt, commanderaient donc et domineraient l'histoire de la chlorose. Si la maladie se manifeste habituelle-

ment chez les jeunes filles, à l'époque de la puberté, avec ou sans l'intervention adjuvante de circonstances diverses, ces conditions étiologiques aisément saisissables devraient être interprétées comme ayant une signification purement provocatrice.

Rôle de la tuberculose dans l'Étiologie de la chlorose. (Nos 46, 66, 141, 197, et *Thèse de Jolly*[1].)

Les causes du trouble hématopoiétique qui se traduit par la chlorose doivent être essentiellement cherchées dans les profondeurs de l'hérédité.

Après Trousseau, différents observateurs, entre lesquels il faut citer le professeur Hayem et Hanot, ont signalé la fréquence de la chlorose dans les familles où règne la tuberculose. Frappés de la justesse de cette constatation, nous nous étions proposés de la préciser par la statistique. Sur notre conseil, M. Jolly a repris dans sa thèse le projet que nous avions formé. Il a rapporté 54 observations de chlorotiques prises à l'hôpital, personnelles ou par nous communiquées, dans lesquelles la tuberculose familiale sous toutes ses formes a été minutieusement recherchée. De cette enquête, il est ressorti que, dans 25 cas, le père, la mère, ou à la fois le père et la mère des malades, avaient succombé à la phtisie pulmonaire; que, dans 7 autres cas, les grands-parents, les oncles ou tantes, les frères ou sœurs avaient été atteints de tuberculose; que, dans 8 autres cas, enfin, les malades elles-mêmes avaient offert des manifestations bacillaires.

En résumé, à supposer que cette statistique soit l'expression exacte de la vérité, 46 fois sur 100, la chlorose se développerait chez des enfants issus de phtisiques, et 74 fois sur 100 dans des familles contaminées par la tuberculose. Encore devons-nous ajouter que les 14 malades, parmi les 54 sur lesquelles a porté la statistique, dans les familles desquelles la tuberculose n'a pu être décelée, avaient presque toutes été dans l'enfance éprouvées par la gourme, les conjonctivites et autres accidents que la découverte du bacille de la tuberculose n'a pu arracher du cadre de la scrofule.

La chlorose présente donc avec la tuberculose d'étroites affinités. L'interprétation du fait est malaisée. Si l'on veut bien, toutefois, reconnaître que la tuberculose est héréditaire, que son hérédité gît, non dans la transmission de la graine, mais dans celle du terrain, pourra-t-on concevoir, sans pénétrer dans l'intimité des phénomènes, que les enfants issus de souche tuberculeuse traduisent la décadence de leur race, entre autres façons, soit par l'aptitude à la tuberculisation, soit par l'*hypoplasie hématique*, qui constitue le substratum anatomique de la chlorose.

Altérations des leucocytes dans la chlorose. (Nos 191, 197 et *Thèse de Grillon*[2].)

Tandis que, dans la *chlorose*, les lésions que subissent les globules rouges étaient bien connues, grâce aux travaux du professeur Hayem qui y avait également mis en lumière les modifications des hématoblastes et du sérum, les auteurs classiques, tant en France qu'à l'étranger (Noorden, Hayem, Luzet, etc.), y admettaient, avant nos recherches, l'intégrité des globules blancs.

Grâce à l'emploi des nouvelles méthodes d'étude, nous avons pu montrer, avec Weil, que les leucocytes des chlorotiques ne sont pas plus épargnés que les hématies et les hématoblastes.

Si les *changements quantitatifs* sont peu marqués, encore qu'on trouve parfois

1. Jolly. *Influence de la scrofulo-tuberculose sur le développement de la chlorose*. Thèse Doct., Paris, 1890.
2. Grillon. *Les leucocytes dans la chlorose et l'anémie pernicieuse progressive*. Thèse Doct., Paris, 1899.

une légère *leucocytose* ou bien une légère *anémie leucocytique* et l'*inversion de l'équilibre leucocytaire*, les *modifications qualitatives* sont constantes. Les *mononucléaires* présentent d'ordinaire un protoplasma chargé d'hémoglobine. Il en est de même des *polynucléaires*, dont les noyaux, en outre, se montrent fréquemment anormaux dans leur aspect et leur élection colorante. Les *types de transition*, entre les mononucléaires et les polynucléaires, sont nombreux et certaines formes anormales apparaissent d'ordinaire rappelant des éléments que l'on ne rencontre pas dans le sang, mais dans la moelle osseuse. Enfin, les *éosinophiles*, surtout, offrent des modifications notables : noyaux irréguliers, analogues à ceux des polynucléaires, granulations inégales et inégalement réparties.

Le professeur Hayem qui, en même temps que nous, poursuivait des recherches sur le même sujet a confirmé nos résultats. Désormais, par conséquent, les lésions des leucocytes devront être décrites à côté de celles des autres éléments figurés du sang, chez les chlorotiques.

D'ailleurs ces lésions n'appartiennent pas à la seule anémie chlorotique; on les rencontre aussi dans les autres *anémies*, notamment dans l'*anémie pernicieuse* où communément elles sont très accentuées. Le détail de ces faits a été consigné dans la thèse de M. Grillon.

Souffle de la jugulaire externe, dans la chlorose, produit par la dérivation du sang. (Nos 142, 197.)

La jugulaire externe peut être le siège d'un bruit de souffle dans la chlorose et les chloro-anémies. Ce souffle, continu comme celui de la jugulaire interne, a un timbre plus élevé et prend, dans certains cas, les caractères dits du « bruit de mouche ». Mais, alors que celui de la jugulaire interne ne fait pour ainsi dire jamais defaut, celui de l'externe est inconstant.

Il est un moyen simple de le faire apparaître, quand il manque et de le renforcer, lorsqu'il existe : il consiste à comprimer la jugulaire interne entre les deux chefs du sterno-mastoïdien. Chez certaines malades, la compression unilatérale suffit; chez d'autres, il faut l'exercer bilatéralement. A la faveur de cette manœuvre, le sang de l'extrémité céphalique, grâce aux nombreuses anastomoses qui unissent entre elles les veines du cou, prend la voie de la jugulaire externe, qu'il distend et dans laquelle il fait naître le bruit de souffle que, dans les conditions de la circulation normale, l'oreille, armée du stéthoscope, pouvait n'y pas percevoir. Ce procédé peut être varié de diverses façons et être utilisé aussi, cela se conçoit, pour l'auscultation de la jugulaire interne.

Souffle de la veine cave supérieure dans la chlorose. (Nos 132, 197.)

Chez de nombreuses chlorotiques, on peut percevoir un bruit de souffle continu dans la veine cave supérieure et les troncs brachio-céphaliques. Pour le faire naître, il faut communément placer les malades dans la position assise, le dos fortement appuyé sur des coussins assez fermes. Quelquefois, en outre, il faut faire tourner la tête de la malade énergiquement vers l'une, puis l'autre épaule, comme pour l'auscultation des

vaisseaux du cou. Quand la tête est dirigée vers la droite, le souffle se montre dans la veine cave et le tronc brachio-céphalique droit; il quitte ces vaisseaux, pour apparaître dans le tronc brachio-céphalique gauche quand la tête est dirigée de l'autre côté.

Les attitudes favorables à la production du souffle entrainent vraisemblablement un certain degré de compression des veines et de gène circulatoire remplissant le rôle qu'effectue à l'ordinaire la pression du stéthoscope. Mais cette hypothèse est difficile, on le conçoit, à vérifier pleinement sur le cadavre, qui, cependant, nous a fourni quelques observations qui lui sont favorables.

Quoi qu'il en soit, très doux et continu, disposé sur le trajet de la veine cave supérieure et des troncs brachio-céphaliques, susceptible d'être provoqué et chassé à volonté, le souffle décrit par nous, avec Garnier, ne peut être confondu avec l'un ou l'autre des souffles cardiaques, organiques ou anorganiques.

Insuffisance hépatique dans la chlorose. (Nos 178, 197 et *Thèse de Mlle Tarkhaniantz*[1].)

Le fonctionnement de la cellule hépatique dans la chlorose n'avait jamais été étudié d'une façon précise. On y avait bien noté la diminution de l'urée, mais on l'attribuait à un trouble de la nutrition, l'urobilinurie, mais on admettait qu'elle était en rapport avec une destruction exagérée de l'hémoglobine, donnant naissance à une trop grande quantité de pigments que le foie ne pouvait entièrement transformer en pigments biliaires normaux, l'indicanurie, l'hypertoxicité des urines, mais on les supposait en relations avec les troubles dyspeptiques souvent concomitants.

C'est pourquoi, nous n'avons pas jugé inutile d'entreprendre sur cette question, avec la collaboration de Castaigne, des recherches systématiques.

Chez la majorité des chlorotiques, nous avons constaté tantôt une *insuffisance hépatique totale*, c'est-à-dire portant sur toutes les fonctions du foie, tantôt une *insuffisance partielle*, c'est-à-dire portant seulement sur une partie de celles-ci. Il s'agit d'ailleurs, ici, d'une petite insuffisance, d'une insuffisance au premier degré, d'une *hypohépatie*, c'est-à-dire d'un trouble fonctionnel léger, absolument latent, ayant besoin d'être recherché pour être mis en évidence, non de la grande insuffisance, de l'insuffisance au premier degré, de l'*anhépatie* avec son expression clinique saisissante, que l'on observe seulement dans les états anatomiques graves du foie comportant la cessation absolue de ses fonctions, comme à la suite de la fistule d'Eck.

Nous ne voulons nullement prétendre que cette hypohépatie des chlorotiques soit le *primum movens* de la chlorose, reprenant ainsi à un point de vue nouveau la théorie de Fox; bien au contraire, nous estimons qu'elle est secondaire et due à l'irrigation sanguine défectueuse du foie. Il s'agit là du cas particulier d'un état général : par le fait de l'insuffisance hématique, tous les organes de l'économie sont en hypofonctionnement.

1. Tarkhaniantz. *Etude sur le foie dans la chlorose.* Thèse Doct., Paris, 1900

Mlle Tarkhaniantz, dans sa thèse, a réuni, à côté de nos observations, des observations nouvelles qui l'ont amenée à des conclusions identiques aux nôtres.

ANÉMIE PERNICIEUSE PROGRESSIVE

(Nos 56, 66, 188 177.)

Nous avons donné de cette maladie une description fondée sur les documents classiques et nous en avons observé plusieurs exemples qui ont été l'objet de recherches personnelles. Notre attention s'est particulièrement arrêtée sur le sang, l'estomac et le foie. Dans le sang nous avons mentionné des modifications quantitatives et qualitatives des leucocytes, c'est-à-dire une leucopénie accompagnée d'altérations globulaires semblables à celles qui existent, d'après nos recherches, chez les chlorotiques. Dans l'estomac nous avons retrouvé l'atrophie de la muqueuse, bien connue depuis Fenwick, telle que cette membrane peut prendre les caractères d'une séreuse, si bien, qu'à première vue la surface interne de l'organe peut être prise pour l'externe. Quant aux altérations du foie, celles que nous avons fait connaître, jamais mentionnées avant nous, méritent quelques détails.

Hyperthropie simple du foie dans l'anémie pernicieuse.

Dans les 3 cas d'*anémie pernicieuse* où, avec Garnier, nous avons eu l'occasion de l'examiner, le foie, était notablement augmenté de volume et de poids (dans un cas il pesait 3 kilogrammes); sa couleur était pâle; sans l'examen histologique on aurait pu croire qu'il était en dégénérescence graisseuse. Or, il n'en était rien : il s'agissait d'une hypertrophie simple, d'une *hyperhépatie organique*, si nous pouvons nous exprimer ainsi, avec, dans 2 des cas, accumulation de pigment ferrugineux dans les cellules hépatiques.

A quoi est dû un tel état du foie? A l'exagération de la fonction martiale prouvée par la surcharge des cellules hépatiques en fer? A une exagération fonctionnelle destinée à la réparation sanguine? A ces deux hypothèses, nous en avons ajouté une troisième, d'après laquelle l'hypertrophie simple du foie, dans l'anémie pernicieuse, serait comparable à l'hyperglobulie des altitudes : baignant dans un sang appauvri, le foie serait obligé de s'hypertrophier pour multiplier avec lui les contacts et assurer ainsi les échanges

ANÉMIE POSTHÉMORRAGIQUE

Lésions du foie dans l'anémie posthémorragique expérimentale. (N° 220.)

L'anémie posthémorragique détermine chez les animaux des lésions particulières que nous avons étudiées avec Garnier. Ces lésions, uniquement histologiques, présentent une constance remarquable, malgré les diverses formes que nous avons données à l'expérience.

Treize lapins et deux chiens ont été soumis à des saignées plus ou moins abondantes et plus ou moins répétées. Les lapins se divisaient en trois séries : les uns étaient saignés très souvent, tous les

deux ou trois jours, mais chaque fois on ne retirait qu'une quantité minime de sang (5 à 10 c. c.); les autres étaient soumis à des saignées abondantes (20 à 40 c. c.) mais rarement renouvelées; enfin les derniers étaient saignés tous les deux ou trois jours, et chaque fois abondamment (20 à 40 c. c.).

C'est chez les animaux de la première série que les lésions étaient le plus avancées et en particulier chez un lapin qui fut soumis pendant 8 mois à de petites saignées rapprochées. Cet animal sacrifié en bonne santé présentait un foie très altéré : en effet, l'examen histologique montrait que toutes les cellules avaient subi l'altération spéciale que nous avons dénommée *tuméfaction transparente*. Nous ne reviendrons pas sur la description de cette lésion que nous avons donnée ailleurs, mais nous devons ajouter qu'en certains points l'état de tuméfaction transparente était dépassé : le noyau se colore de moins en moins et disparaît, le contour cellulaire devient indistinct; il y a en un mot une véritable nécrose cellulaire. Le tissu interstitiel présente aussi quelques signes de réaction, il y a de l'infiltration leucocytaire des espaces et même quelques nodules embryonnaires. Chez les autres animaux la même lésion existait, mais sous une forme moins achevée, tantôt elle était localisée et constituait des foyers en certains points du parenchyme, tantôt on trouvait des boules claires dans les cellules sans qu'il y ait de tuméfaction à proprement parler. Chez les deux chiennes cette même lésion se retrouvait aussi sous forme de foyers limités.

Cette altération du foie offrirait déjà un grand intérêt si elle se rencontrait uniquement chez les animaux, mais ce qui augmente son importance, c'est que nous avons pu la retrouver en pathologie humaine : chez une jeune fille morte de purpura hémorragique, nous avons vu aussi un début de tuméfaction transparente semblable à ce que nous avons constaté chez certains de nos animaux.

LYMPHADÉNIE ET LEUCÉMIE.

(N°s 66, 197, 252.)

A l'exemple de Wunderlich et du professeur Jaccoud, nous avons groupé dans une description d'ensemble toutes les modalités anatomo-pathologiques et cliniques de la lymphadénie, qu'elles fussent accompagnées ou non de leucémie. Pour la commodité de la description, nous avons distingué la lymphadénie en *leucémique* et *aleucémique* et les qualificatifs proposés par nous ont été généralement adoptés. Nous n'avons pas manqué d'ailleurs d'indiquer qu'à côté des cas très nombreux de lymphadénie leucémique et aleucémique on pouvait d'ores et déjà en mentionner quelques-uns dans lesquels le nombre des leucocytes n'était ni accru, ni même normal, mais diminué, méritant ainsi l'appellation de *lymphadénie leucopénique*. Une des observations relatées par M. Perrin dans sa thèse sur la *sarcomatose cutanée* et étiquetée par nous *sarcome globocellulaire lymphadénoïde angiomateux* serait un exemple de lymphadénie leucopénique.

Non seulement nous avons fourni de la lymphadénie leucémique ou non, une description didactique, mais nous avons, sur divers points de cette maladie, poursuivi des recherches originales. C'est ainsi que sans succès positif d'ailleurs nous avons fait des tentatives d'inoculation de ganglions lymphadéniques; c'est ainsi que, chez un malade, nous avons étudié la contractilité des leucocytes et reconnu que si les globules gigantesques, comme les globulins, en étaient dépourvus, les polynucléaires possédaient des

mouvements amiboïdes, si bien qu'amenés grâce à leur déplacement au contact des hématies ils s'en emparaient et les dévoraient, manifestant ainsi une propriété *cytophagique* très marquée.

Mais nos recherches personnelles ont principalement porté sur la lymphadénie intestinale et mésentérique aleucémique, ainsi que sur la lymphadénie leucémique aiguë.

Lésions du foie dans la lymphadénie intestinale aleucémique. (N° 197.)

M. Gilly, dans sa thèse, a montré que la lymphadénie intestinale se présente sous trois formes anatomo-pathologiques : 1° *la forme folliculo-hypertrophique*; 2° *la forme hyperplasique diffuse*; 3° *la forme néoplasique*.

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas de lymphadénie intestinale à forme folliculo-hypertrophique dont l'un a été communiqué à M. Gilly. Dans ce cas, unique à cet égard, les néoplasies lymphadéniques s'étaient ulcérées. Ces faits, unis à 26 observations que nous avons relevées dans la littérature française et étrangère, nous ont permis de faire une étude spéciale du foie dans cette maladie.

Les conclusions auxquelles nous avons été amenés sont que, dans la lymphadénie intestinale, le foie est fréquemment touché et que, de même que dans la tuberculose, la morve, la syphilis, le cancer, on y peut distinguer des lésions de deux ordres : *histologiquement spécifiques* et *non histologiquement spécifiques*.

Les premières consistent en une *infiltration lymphadénique* d'un grand nombre d'espaces et en la production, à l'intérieur des lobules, d'un nombre variable de *lymphomes*. Ces lésions, par leur développement, aboutissent à la réalisation de nodosités visibles à l'œil nu, plus ou moins volumineuses, ne donnant pas de suc au raclage et, quand elles sont superficielles, ne se déprimant pas en cupules.

Les lésions non histologiquement spécifiques, mais qui sont *spécifiques pathogéniquement*, existent dans le quart des cas et consistent en une *dégénérescence graisseuse* souvent totale.

Lymphadénie mésentérique aleucémique. (N°s 66, 197.)

La lymphadénie intestinale s'accompagne rapidement de lésions lymphadéniques des ganglions mésentériques; aussi M. Gilly a-t-il proposé de substituer à la désignation ordinaire de lymphadénie intestinale celle de *lymphadénie mésentéro-intestinale*. Nous avons eu l'occasion d'observer un fait, unique à notre connaissance, de lymphadénie purement mésentérique.

Il s'agissait d'un homme de 59 ans chez qui la maladie commença par de l'inappétence, du ballonnement du ventre, de l'œdème des membres inférieurs, de la pâleur et de l'amaigrissement. Des vomissements se produisirent, l'ascite se montra; la circulation sous-cutanée abdominale se développa et des hémorroïdes apparurent; on trouva dans l'abdomen, au-devant de la colonne vertébrale, une masse considérable, dure et bosselée; les ganglions de l'aine, de l'aisselle et du cou augmentèrent un peu et la rate s'hypertrophia légèrement. Le nombre des leucocytes cependant resta normal. Le malade succomba après 16 mois de maladie. A l'autopsie, on trouva un énorme lymphadénome des ganglions mésentériques; les autres groupes ganglionnaires n'étaient que légèrement tuméfiés; la rate pesait 410 grammes; le tube digestif était sain. L'examen histologique établit que la lymphadénie était légèrement métatypique.

Leucémie aiguë. (Nos 168, 196, 197.)

On sait que, d'une façon générale, la leucémie est une affection à début insidieux, à marche assez lente, apyrétique, au cours de laquelle les ganglions, la rate s'hypertrophient, en même temps que surviennent des troubles variés, faiblesse, anémie, qui s'aggravent peu à peu pour conduire le malade fatalement à une cachexie mortelle.

A côté de ces faits, en existent d'autres qui évoluent très rapidement, sous un aspect très différent, à la façon d'une maladie infectieuse. Ce sont eux que, sous la désignation de *leucémie aiguë*, Ebstein avait groupés et dont Frænkel fit une véritable entité. On connaissait donc somme toute assez bien leur existence en Allemagne, alors qu'elle était absolument méconnue en France, comme nous pûmes nous en apercevoir à l'occasion de trois cas, que nous observâmes et dont l'évolution se fit en quinze jours, six semaines et trois mois.

Nous avons décrit à la leucémie aiguë trois formes : une *forme typique,* se rapprochant des allures de la leucémie ordinaire et d'un diagnostic relativement facile; une *forme hémorragique* et une *forme bucco-pharyngée* ou *scorbutique* qui pourront être confondues avec le purpura, le scorbut et certaines stomatites ou angines infectieuses.

Nous avons indiqué les caractères différentiels et nous avons insisté d'une façon toute particulière sur ceux qui sont tirés de l'examen du sang.

La maladie se terminant constamment par la mort, nous avons pu pratiquer l'examen histologique des différents viscères ou tissus et ajouter quelques détails aux faits déjà connus.

Depuis notre travail, la leucémie aiguë a pris place dans les traités classiques publiés en France et de divers côtés des observations nouvelles en ont été publiées.

COAGULATION DU SANG

Coagulation plasmatique. (No 165.)

Nous avons décrit sous ce nom le mode de coagulation que prend le sang dans certains cas assez rares, au cours de l'hémophilie par exemple, ou du purpura.

Le sang est recueilli dans une éprouvette bien propre. Au bout de quelques minutes, on voit les globules rouges tomber lentement au fond du vase. Au-dessus, le plasma persiste incoagulable. Dans le cas de purpura hémorragique, que nous avons étudié chez un tuberculeux, le plasma n'était pas encore coagulé au bout de dix heures; le lendemain nous trouvions, au-dessus de la couche rouge des hématies, une grosse couenne blanche irrétractile.

L'étude complète de ce cas de purpura nous fit constater des lésions hépatiques (gros foie gras), et l'existence d'une septicémie staphylococcique. Avec le traitement par l'opothérapie hépatique coïncidèrent la cessation des hémorragies et la réapparition d'une coagulation normale.

MALADIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

DILATATION BRONCHIQUE

Les hémoptysies de la dilatation bronchique sont causées par la rupture d'anévrismes capillaires
(Nos 8, 9 et *Thèse de Dejean*[1].)

Avant les recherches qu'avec Hanot nous avons poursuivies sur l'anatomie pathologique de la bronchectasie, on avait insisté sur les altérations destructives que subissent les parois bronchiques dans cet état morbide, mais on avait dédaigné de décrire en détail les caractères du tissu néoformé.

Ainsi que nous l'avons montré, ce tissu est essentiellement composé de capillaires anévrismatiques plongés au sein d'un tissu embryonnaire bourgeonnant. Les capillaires sont innombrables, allongés, flexueux et serpentins; la plupart sont uniformément dilatés; certains sont semés d'ectasies ampullaires, circonférentielles ou latérales, isolées ou moniliformes. Leur diamètre, considérablement accru, oscille ordinairement autour de 60, 80 ou 100 μ, atteint fréquemment 150 ou 200 μ et peut même dépasser 500 μ. Devenus alors 10 fois plus larges que les plus gros capillaires normaux et plus volumineux que les artérioles afférentes ou les veinules efférentes, ils se montrent visibles à l'œil nu. Leur cavité est le plus souvent gorgée de globules sanguins. Leur paroi apparaît formée d'une fine membrane amorphe à double contour, qui, de distance en distance, est pourvue de noyaux ovalaires colorés en rose par le carmin; elle ne diffère donc pas histologiquement de la paroi des capillaires sains, bien qu'elle ait perdu une de ses propriétés importantes, l'élasticité. D'une façon générale, les capillaires dilatés forment un réseau moins serré dans la profondeur de la paroi bronchique que dans sa zone sous-épithéliale et les bourgeons qui en émanent. Là, ils se contournent, se divisent et s'anastomosent de mille manières, donnant naissance, par places, à un véritable tissu caverneux; ils arrivent fréquemment jusqu'au contact immédiat de l'épithélium bronchique qui paraît ainsi s'implanter sur leur mince tunique; parfois même, ils le soulèvent ou le détachent et font dans la cavité bronchectasique une saillie appréciable.

1. Dejean, *Contribution à l'étude des hémoptysies non tuberculeuses de la dilatation des bronches*. Thèse Doct., Paris, 1886.

C'est à la rupture des capillaires de la paroi bronchique ainsi modifiés et disposés que nous avons attribué les hémoptysies souvent abondantes et mortelles qui viennent traverser l'évolution de la bronchectasie. Faute d'examens histologiques, Gombault n'avait pu qu'entrevoir cette théorie à laquelle, d'autre part, principalement attentifs aux lésions de destruction des bronches, Leroy et Dallidet n'avaient point songé. Si elle est conforme à la réalité des faits, un rapprochement s'imposerait entre la physiologie pathologique des hémoptysies de la bronchectasie et celle des hémoptysies de la phase caverneuse de la tuberculose, celles-ci découlant de la rupture d'anévrismes *artériels* développés dans la paroi des cavernes, celles-là de la rupture d'anévrismes *capillaires* développés dans la paroi des ectasies bronchiques. Ces vues ont été développées dans la thèse de notre ami Dejean et sont devenues classiques.

PLEURÉSIES

Cancer du sein et pleurésie purulente. (N° 17.)

On savait déjà que le cancer du sein peut se compliquer de pleurésie purulente; notre observation le prouve une fois de plus.

Pleurésie calcaire. (N° 4.)

Chez un homme de 66 ans, mort d'un cancer gastro-hépatique et qui présentait des lésions de tuberculose pulmonaire, nous avons trouvé la plèvre costale droite calcifiée dans presque toute son étendue.

Elle formait une sorte de cuirasse quadrilatère de 20 centimètres de large, sur 12 centimètres de haut. Sa périphérie se continuait brusquement avec la plèvre épaissie. Sa face externe, plane, était séparée des côtes par une grande quantité de tissu conjonctif; sa face interne, très anfractueuse, était réunie par des adhérences à la plèvre viscérale. La consistance et la résistance de cette plaque calcaire étaient celles du tissu osseux. Sur la coupe on distinguait deux zones : l'une centrale blanchâtre, d'apparence calcaire et osseuse; l'autre corticale, jaunâtre, d'apparence cornée.

L'analyse chimique donna à cette calcification la constitution suivante : substances minérales, 68,65 pour 100; substances organiques, 31,35 pour 100.

Si les caractères physiques et même chimiques de ce placard le rapprochaient du tissu osseux vrai, l'examen histologique montra qu'il ne s'agissait ici que de pseudo-ossification: la couche cornée était formée de tissu conjonctif très dense; la couche calcaire, semée, par points, de tissu conjonctif, était tantôt transparente, homogène, tantôt grisâtre et granuleuse; elle était creusée de lentes et de lacunes de dimensions variables, mais ne rappelant nullement les ostéoplastes.

Bactériologie des pleurésies. (N° 28.)

A l'aide d'un *dispositif spécial*, permettant de recueillir de grandes quantités de liquide pleurétique sans intervention possible de germes étrangers, nous avons recherché, avec Lion, les micro-organismes dans vingt épanchements pleuraux.

Les dix-sept premiers faits, relatifs à des *pleurésies séro-fibrineuses*, ont tous donné des résultats

négatifs pour ce qui est de la recherche du bacille de Koch, soit par les ensemencements sur gélose ou bouillons glycérinés, soit par inoculation aux cobayes (qui d'ailleurs n'a été pratiquée que dans 5 cas), et, pourtant, sept d'entre eux étaient manifestement de nature *tuberculeuse*, comme cela ressortait de la marche de la maladie ou fût même démontré par l'autopsie. De ces dix-sept épanchements, quinze étaient complètement *stériles*; deux seulement fournirent des cultures de *staphylocoques*.

Les trois derniers cas comprenaient une observation de *pleurésie purulente* qui donna la culture d'un *microcoque* ne se développant qu'à la température de l'étuve sous forme de colonies extrêmement petites et deux *pleurésies rhumatismales* dont l'une contenait un *microbe en chaînettes* contournées, d'une vitalité éphémère, qui existait également dans le sang et les épanchements articulaires et que nous avons retrouvé dans le sang et les urines de deux autres rhumatisants.

PNEUMOTHORAX

Pneumothorax expérimental. (N° 59.)

On connaissait, grâce aux travaux de Weil, les modifications apportées au tracé respiratoire par l'introduction de l'air dans l'une des cavités pleurales. Mais l'attention n'avait pas encore été attirée sur les troubles respiratoires qui marquent la *production même* du pneumothorax, sur *l'état du cœur et de la pression sanguine*, soit au moment du développement du pneumothorax, soit ultérieurement, enfin sur les phénomènes respiratoires provoqués par le *pneumothorax double*.

Nous avons abordé ces diverses questions avec Roger en 1891.

Nos expériences ont porté sur des chiens non chloroformés, chez lesquels le pneumothorax était préparé par l'incision de la peau et des muscles intercostaux, les appareils enregistreurs des mouvements respiratoires et de la pression sanguine ayant été disposés préalablement. Dans ces conditions, nous produisions brusquement le pneumothorax avec un trocart ou une sonde cannelée au cours de l'enregistrement des tracés circulatoire et respiratoire normaux.

Voici les résultats que nous avons obtenus : au moment même de la production du pneumothorax, il se produit une *expansion inspiratrice considérable* ; au tracé régulier succède une ligne à petites ou grandes oscillations irrégulières, à tendance ascensionnelle excessive. La dilatation inspiratrice du thorax cède bientôt brusquement, ainsi qu'en témoigne une ligne de descente expiratrice. Dès lors le tracé respiratoire devient régulier.

La circulation, au moment même de la production du pneumothorax, peut rester à peu près normale; d'autres fois, le tracé accuse un abaissement de la pression sanguine, en même temps que les contractions du cœur deviennent plus rares et plus amples immédiatement, ou après quelques contractions petites et irrégulières. Ces troubles circulatoires disparaissent rapidement.

Dans le *pneumothorax ouvert* la respiration s'accélère sensiblement et acquiert une amplitude anomale. Dans le *pneumothorax fermé* la respiration se ralentit; elle est plus ample que normalement, mais moins ample que dans le pneumothorax ouvert.

Le *pneumothorax double* n'est pas chez le chien incompatible avec la vie; il

permet, après les troubles du début, un fonctionnement normal du cœur et un tracé régulier de la pression sanguine. S'il est *bilatéralement fermé*, les mouvements respiratoires deviennent plus fréquents qu'à l'état normal, moins amples et dicrotes. Si *l'un des pneumothorax est ouvert, l'autre demeurant fermé*, la dilatation inspiratrice du thorax devient excessive, comme dans le pneumothorax ouvert unilatéral. Si les *deux pneumothorax sont ouverts*, le tracé respiratoire garde le même type que précédemment, mais l'amplitude respiratoire devient excessive, trois fois égale à l'amplitude normale.

RÉFLEXES PLEURAUX

Réflexes pleuraux expérimentaux. (N° 59.)

Les irritations de la plèvre peuvent être le point de départ d'accidents nerveux réflexes souvent fort graves, parfois mortels : syncope, attaques convulsives ou épileptiformes (éclampsie pleurale), paralysies transitoires, plus rarement troubles durables, hémiplégie, hémichorée.

Nous avons observé, avec Roger, deux animaux chez lesquels des injections intra-pleurales ont donné naissance à des manifestations analogues à celles signalées chez l'homme.

Dans le premier cas, une femelle de cobaye pleine fut prise, après l'injection intra-pleurale d'un centimètre cube de bouillon cholérique, de *convulsions épileptiformes*, limitées au côté de l'injection; trois accès se produisirent en l'espace de 10 minutes. Le lendemain, l'animal étant mort, l'autopsie permit de constater l'*intégrité des centres nerveux*.

Dans le deuxième fait, il s'agissait d'un chien chez lequel, quatre jours après une injection intrapleurale de mercure, se développa un *tic localisé aux muscles innervés par la branche motrice du trijumeau*. D'abord limité à droite, côté de l'injection pleurale, le tic devint ensuite *bilatéral* mais prédominant toujours à droite. La mâchoire inférieure était soulevée par des secousses rythmiques au nombre de 47 à 54 par minute; il n'existait pas d'autres troubles nerveux.

Nous avons enregistré les contractions du muscle temporal droit : le tracé montrait que les mouvements se succédaient régulièrement et que leur intensité était presque toujours la même.

Nous avons alors sectionné le nerf vago-sympathique droit, ce qui ne modifia nullement le tic. *L'excitation du bout central du nerf par un courant induit* amena un changement notable de la contraction elle-même : à la place d'une contraction unique on notait une triple contraction, ne dépassant pas un quart de seconde et s'accusant sur le tracé au lieu d'un crochet unique par trois crochets très rapprochés et beaucoup plus aigus.

Nous avons pu, chez ce chien, démontrer l'*origine bulbaire du tic du trijumeau* de même que nous avions précédemment démontré l'*origine bulbaire d'un tic de la face* (7° paire) chez un autre chien. En effet, *nous avons détruit les circonvolutions cérébrales gauches puis droites, nous avons ensuite séparé le cerveau et le cervelet du mésocéphale* sans faire disparaître le tic : son origine devait donc être placée en dehors du cerveau et du cervelet; il s'agissait par conséquent d'un *trouble fonctionnel des noyaux bulbo-protubérantiels du trijumeau*. A l'autopsie de l'animal, l'examen du bulbe et de la protubérance ne nous révéla aucune altération appréciable. Les plèvres (plèvre médiastine, plèvre droite surtout), points de départ du réflexe morbide et le tissu cellulaire du médiastin au-devant du cœur, renfermaient des globules de mercure libres ou entourés d'un exsudat fibrino-leucocytique. La bilatéralité du tic s'explique par ce fait que le mercure avait fusé dans la plèvre gauche. Si la section du pneumogastrique droit n'a pas modifié le tic, cela peut tenir à ce que la lésion pleurale était

double, mais il est plus vraisemblable de supposer que l'excitation nerveuse a déterminé dans le noyau masticateur une *modification dynamique persistante*; la pathologie, en effet, fournit de nombreux exemples de troubles fonctionnels survivant aux causes qui les ont provoquées.

STÉTHOGRAPHIE BILATÉRALE

Stéthographe bilatéral. (N°s 114, 118, 138.)

Avec Roger, nous avons imaginé un nouvel appareil, le *stéthographe bilatéral* (de στῆθος, poitrine), qui diffère des pneumographes jusqu'alors usités en ce qu'il inscrit séparément la dilatation de chaque moitié du thorax. Il se compose de deux tambours manipulateurs en aluminium que l'on fixe à la partie antérieure de la poitrine. Un lien, parti de chaque tambour, hémi-circonserit le thorax jusqu'à la colonne vertébrale où il est fixé; de cette façon les deux parties de l'appareil sont complètement distinctes. Chaque tambour manipulateur est relié par un tube en caoutchouc à un tambour enregistreur, de telle sorte qu'à chaque exploration on recueille deux tracés indépendants que l'on peut comparer l'un à l'autre. Il suffit d'ailleurs, pour obtenir le tracé global de la poitrine, de relier par un tube en *y* les deux tubes émanés des tambours manipulateurs à un tube unique aboutissant à un unique tambour enregistreur.

Grâce à cet appareil, nous avons pu étudier comparativement la respiration du côté droit et du côté gauche du thorax à l'état normal et à l'état pathologique.

Stéthographie bilatérale à l'état normal.

A l'état normal, la *stéthographie bilatérale* montre que la respiration n'est pas identique des deux côtés; toutefois les différences sont légères; parfois même, elles ne sont appréciables que pendant les fortes respirations.

Stéthographie bilatérale à l'état pathologique.

A l'état pathologique, la *stéthographie bilatérale* fournit des résultats curieux et intéressants, notamment dans le pneumothorax et la pleurésie.

Dans le pneumothorax, le jeu de la poitrine est très amoindri du côté malade pendant la respiration normale et aussi pendant les grandes respirations, le rire et la toux.

Dans la pleurésie avec épanchement, l'ampliation thoracique est d'autant plus diminuée que l'épanchement est plus notable et les différences notées dans les deux

tracés pendant la respiration normale subsistent pendant les grandes respirations, le rire et la toux. La thoracentèse est pour ainsi dire immédiatement suivie d'un amendement dans la respiration.

Dans la majorité des cas, au fur et à mesure que l'épanchement se résorbe la respiration tend à devenir égale des deux côtés; cependant, chez un assez grand nombre de malades, la respiration, du côté atteint, reste longtemps bridée. Quelques malades, même, atteints de symphyse pleurale étendue avec rétraction de la paroi, ont un fonctionnement respiratoire pour ainsi dire unilatéralement nul. Toutefois ce n'est que dans la pleurésie cancéreuse que nous avons relevé une immobilisation absolument rigoureuse du thorax du côté malade.

Ces données sans doute ne sont pas nouvelles, mais le stéthographe bilatéral a le mérite de les préciser avec netteté. De même que le sphygmographe, plus sensible que le doigt, montre dans le jeu des artères des détails que le toucher est inapte à distinguer, ainsi, le stéthographe bilatéral donne aux troubles de la respiration qui découlent d'affections unilatérales des organes thoraciques une forme figurée très saisissante et dont l'observateur non muni de cet appareil ne saurait avoir une idée exacte. Rien d'étonnant donc à ce que les tracés fournis par la stéthographie bilatérale aient déjà pris place dans certains livres classiques à côté de ceux fournis par la sphygmographie.

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

MALADIES ORGANIQUES

La « main succulente » dans l'hémiplégie. (N° 132.)

Nous avons observé, avec Garnier, chez une ancienne hémiplégique, une déformation de la main rappelant l'aspect décrit par M. Marniesco, dans la syringomyélie, sous la désignation de *main succulente*.

La main succulente est une main potelée, dont la face dorsale tuméfiée présente des fossettes, mais n'offre plus les saillies de l'état normal; c'est une main violacée, dont la couleur devient, par le froid, plus intense. Il s'agit là d'un trouble trophique qui, d'ailleurs, chez notre malade, se répétait au membre inférieur, lequel avait pris l'aspect éléphantiasique.

La main succulente n'est donc pas spéciale à la syringomyélie. Notre conclusion, à cet égard, a été vérifiée par divers observateurs, notamment par M. Marie qui a retrouvé, lui aussi, la main succulente dans l'hémiplégie et par le professeur Dejerine qui l'a signalée dans les poliomyélites antérieures.

Ce qui est spécial à la syringomyélie, c'est l'association à la main succulente d'une atrophie musculaire du type Aran-Duchenne.

Sclérose en plaques à forme hémiplégique. (N° 23.)

L'étude détaillée, avec examen microscopique, d'un cas de *sclérose en plaques à forme hémiplégique* nous a permis de tracer, avec Lion, le tableau de cette variété dont il n'existait jusqu'alors que quelques faits épars dans la science.

L'hémiplégie se développe progressivement, s'installant d'abord dans un membre, pour se compléter plus ou moins tardivement. Une fois confirmée, elle est partielle et reste confinée aux membres, ou bien elle est totale et gagne également la face. Elle se complique souvent de contractures et d'atrophie musculaire. Les troubles de la sensibilité sont possibles mais rares.

La *forme partielle* peut rester telle jusqu'à la mort qu'entraînent des troubles trophiques ou la phtisie pulmonaire. La *forme totale*, au contraire, ne tarde pas à se compliquer de phénomènes encéphaliques; l'hémiplégie faciale est comme le signe précurseur de la généralisation des paralysies et du développement d'accidents cérébraux.

C'est dans l'apparition des paralysies multiples et des troubles cérébraux que se trouve le signe diagnostique le plus précieux de la sclérose en plaques à forme hémiplégique. En dehors de ces phénomènes elle ne présente, en effet, rien qui la distingue d'une façon certaine de l'hémiplégie vulgaire.

Il y a concordance absolue entre le siège des plaques de sclérose et la localisation des troubles de la motilité. Mais l'examen histologique ne permet pas d'expliquer pourquoi les plaques de sclérose, qui, dans les formes classiques, se traduisent cliniquement par du tremblement, donnent naissance, dans certaines formes anormales, à des accidents paralytiques; en effet, les lésions sont les mêmes dans les deux cas et se caractérisent par la persistance des cylindres-axes dans les plaques de sclérose et l'absence de dégénération secondaire dans les faisceaux médullaires des parties non sclérosées.

Hémisection de la moelle épinière. (N° 2.)

Nous avons vu se développer le *syndrome de Brown-Séquard* chez un jeune homme de 17 ans, à la suite d'un coup de couteau reçu dans le dos, comme si la lame de cet instrument avait *hémisectionné la moelle épinière*.

Toutefois, le syndrome réalisé offrait quelques particularités qui méritent d'être relevées.

Ainsi, au lieu d'être bilatéralement exaltés, les réflexes patellaires étaient presque abolis du côté paralysé. Au lieu de persister, comme cela est la règle en pareil cas, l'hyperesthésie disparut rapidement. L'érection du pénis ne fit point défaut, malgré que la lésion occupât non la moelle cervicale mais la moelle dorsale. Enfin, comme si le centre cardiaque avait été intéressé secondairement, quelques jours après le traumatisme, le pouls présenta une lenteur, une irrégularité, une inégalité et une intermittence très accusées, qui persistèrent pendant une semaine.

Syphilis médullaire. (N°s 36, 41, 72 et 246.)

Des travaux nombreux avaient déjà nettement établi l'existence de la syphilis médullaire, mais la description clinique en était restée assez vague et l'anatomie patho-

logique surtout en paraissait pleine d'obscurité, quand nous fîmes paraître, en 1889, avec Lion, notre mémoire sur *la syphilis médullaire précoce.*

Cette publication, dans laquelle nous montrions la fréquence des cas précoces et où nous exposions les conditions étiologiques qui les commandent, les aspects cliniques qu'ils revêtent et surtout les différents processus anatomo-pathologiques qui leur correspondent, mit, en quelque sorte, la question à l'ordre du jour et suscita de nombreux travaux. Nous-même, en 1890, publiions un nouveau cas de syphilis médullaire précoce, puis, en 1893, nous faisions paraître une note pour protester contre l'exagération de certains auteurs qui prétendaient faire de l'artérite la détermination primitive et unique de la syphilis sur la moelle. Enfin, dans un article actuellement sous presse, nous avons tracé un tableau complet de la syphilis médullaire. Nous résumerons ici les parties les plus originales de cet article d'ensemble.

Il est très difficile de se faire une idée exacte de la *fréquence* de la syphilis médullaire.

Nous avons établi que cette maladie se montre *souvent d'une façon précoce*; en 1889, nous avions réuni cinquante-quatre exemples de ce genre, depuis le nombre en a plus que triplé; on peut estimer qu'ils constituent 59 pour 100 des faits. Si la syphilis médullaire, considérée en général, ne paraît pas d'une façon absolument certaine l'apanage des syphilis graves, il n'en est pas de même de la syphilis médullaire précoce qui, une fois sur deux, se développe en même temps que des accidents secondaires ou tertiaires sérieux ou leur succède. L'influence du traitement n'est certainement pas insignifiante et l'affection atteint surtout les malades qui l'ont négligé. Le sexe masculin est presque exclusivement frappé puisque la femme n'est atteinte que dans la proportion de 7 à 8 pour 100. Les causes occasionnelles banales (froid, humidité, surmenage, traumatisme) interviennent exceptionnellement dans la production de l'affection.

L'*anatomie pathologique* de la syphilis médullaire est complexe. A l'origine, on trouve différentes variétés de lésions qui, à moins que la mort ou la guérison n'en viennent interrompre l'évolution, aboutissent toutes à la sclérose. Ces lésions initiales peuvent être étudiées dans les cas rapidement suivis de mort : ce sont la *gomme*, la *méningo-myélite*, l'*endartérite*, le *ramollissement*.

La *gomme méningée*, *médullaire*, ou *méningo-médullaire* est assez rare.

La *méningo-myélite* est, au contraire, la plus fréquente des manifestations de la syphilis médullaire : elle affecte deux formes différentes, suivant que la méningite prédomine ou que les lésions vasculaires prennent le pas sur la méningite.

La première de ces formes, la *méningo-myélite embryonnaire diffuse* (gomme en nappe, infiltration diffuse), dont nous avons donné l'une des premières descriptions, ne s'accuse par aucune lésion nettement appréciable à l'œil nu. Elle répond à la paraplégie sine materia des auteurs qui nous ont précédés. Histologiquement, elle est constituée par une prolifération luxuriante de jeunes cellules dans les parois vasculaires et dans la trame de la pie-mère et de ses prolongements intra-médullaires ainsi que par la production d'un dépôt fibrino-leucocytique sous-pie-mérien. Elle est essentiellement caractérisée par ce fait que la néoformation embryonnaire est assez considérable pour occasionner à elle seule, en dehors de tout ramollissement d'ordre vasculaire, l'apparition de désordres mortels.

La *méningo-myélite à lésions vasculaires prédominantes* (*méningo-vascularite*) se distingue par la distribution de l'infiltration méningée, qui, cantonnée autour des vaisseaux, ne prend en aucun point les proportions d'une masse néoplasique, et n'amène de troubles sérieux qu'en produisant la périvascularite et la thrombose artérielle. Ici l'affection s'accuse à l'œil nu par un ou plusieurs foyers de ramollissement ischémique. Les lésions vasculaires, par leur intensité et leur conséquence, jouent le rôle essentiel, mais elles ne sauraient caractériser la lésion. L'infiltration de la méninge, en effet, si discrète qu'elle soit, la présence, constatée dans un cas, d'un exsudat sous-pie-mérien, et, surtout, l'extension

de la lésion à l'ensemble des vaisseaux de la pie-mère en font une maladie de la membrane nourricière tout entière.

Il en est autrement dans les faits, rares à la vérité, où l'*endartérite* se présente avec tous les caractères que lui a assignés Heubner et se fait remarquer par l'absence de méningite, le nombre relativement restreint des vaisseaux malades, la distribution segmentaire ou nodulaire des lésions et le peu d'étendue des foyers de ramollissement consécutifs. Le *ramollissement* apparaît ainsi comme l'aboutissant ordinaire de la méningo-myélite à lésions vasculaires prédominantes et de l'endartérite. Mais ne peut-il se montrer à la suite de troubles circulatoires purement dynamiques? Nous avions admis, en 1889, ce ramollissement primitif et l'avions décrit sous le nom de *méningo-myélite hyperémique et nécrobiotique*. Cette description, basée alors sur quelques examens anatomo-pathologiques, trouve un nouvel appui dans les études récentes qui ont fait de la congestion avec slase leucocytique le stade tout à fait initial de processus syphilitiques. M. Gasne a, du reste, observé cette congestion avec stase leucocytique dans la moelle de fœtus syphilitique.

La *sclérose* se montre le plus souvent à titre de lésion secondaire. Elle peut succéder à la gomme, à la méningo-myélite embryonnaire diffuse, au ramollissement par artérite. Elle offre deux variétés. L'une, la *méningo* ou *lepto-myélite diffuse scléreuse*, se montre le plus souvent sous forme de foyers de sclérose névroglique avec destruction des éléments nobles et altérations considérables des vaisseaux.

L'autre, la *pachyméningite*, beaucoup plus rare, siège le plus souvent à la région cervicale et résulte de la transformation fibreuse d'une pachyméningite embryonnaire diffuse.

La sclérose peut-elle encore se produire primitivement sous l'influence de la syphilis? Cette opinion, fort admissible, a été soutenue par différents auteurs.

Comme l'anatomie pathologique, la *symptomatologie* de la syphilis médullaire est complexe et comprend un assez grand nombre de variétés cliniques.

Entre toutes, la *paraplégie*, par suite de sa fréquence (elle représente 70 pour 100 des cas environ), offre un intérêt capital. Spontanément ou sous l'influence du traitement, elle évolue de façons différentes, d'où trois formes principales : la *paraplégie syphilitique aiguë* ou *grave*, la *paraplégie curable* et la *paraplégie chronique, incurable*.

La *paraplégie syphilitique aiguë*, forme presque toujours précoce, peut être précédée de troubles de la sensibilité qui constituent une période prodromique de durée variable, ou débuter d'emblée par l'apparition des troubles paralytiques. Ceux-ci sont représentés par une paraplégie absolue, flasque, avec abolition des réflexes. Les troubles sphinctériens sont constants et très prononcés, la sensibilité est profondément atteinte dans ses divers modes, les troubles trophiques sont de règle. La mort survient en 2 à 19 jours dans les cas suraigus, en 1 à 3 mois dans les cas aigus et subaigus.

La *paraplégie syphilitique chronique* revêt deux aspects qui diffèrent surtout par le degré de gravité : la *paraplégie spinale avec contracture* et la *paraplégie spinale avec démarche spasmodique*.

La *première* évolue en deux phases successives, une phase de paraplégie flasque en tout semblable à la forme précédente, puis une phase de contracture qui s'exagère progressivement jusqu'à confiner le malade au lit. Les sphincters y sont presque toujours gravement compromis, la sensibilité très altérée, les troubles trophiques fréquents. La mort peut succéder assez rapidement (en 16 à 18 mois) à une infection secondaire qui a pris naissance au niveau des escarres, mais plus souvent elle ne se produit que beaucoup plus tardivement (10 à 20 ans) à la suite d'une maladie intercurrente.

La *paraplégie spinale spasmodique* peut aussi succéder à une paraplégie flasque, mais souvent elle se montre d'emblée avec son cachet spécial. Elle est caractérisée par une démarche spasmodique qui n'est jamais assez prononcée pour entraîner l'impotence complète et n'a aucune tendance à se transformer en contracture permanente. Les troubles de la sensibilité et de la miction s'y montrent mais toujours à des degrés modérés. Les troubles trophiques font habituellement défaut. Parfois même la sensibilité et le jeu des sphincters sont intacts et on a le tableau complet du tabes dorsal spasmodique. L'affection a une tendance manifeste à l'amélioration et permet souvent au malade de travailler et de subvenir à ses besoins.

La *paraplégie syphilitique curable* est une forme encore plus bénigne, qui guérit complètement sous l'influence du traitement ou ne laisse après elle que quelques phénomènes génito-urinaires.

Les autres variétés cliniques de la syphilis médullaire que nous ne pouvons qu'énumérer ici sont : la *syphilis cérébro-spinale*, la *forme envahissante*, le *pseudo-tabes syphilitique*, l'*hémiparaplégie type Brown-Séquard*, la *forme amyotrophique*, etc.

Le *diagnostic* de la syphilis médullaire repose presque exclusivement sur la notion de syphilis antérieure. S'il est possible, en effet, de fixer certaines particularités propres à faire reconnaître ou tout au moins soupçonner les diverses modalités de cette affection, il n'existe pas de signes pathognomoniques permettant de les distinguer à coup sûr des différentes myélites aiguës ou chroniques.

Le *pronostic* est grave. Même à la suite du *traitement* le mieux ordonné et le plus rigoureusement suivi, on voit le plus grand nombre des cas évoluer vers la terminaison fatale ou la chronicité.

Myélites infectieuses expérimentales. (N°s 57, 62.)

Pour la première fois, nous avons produit, avec Lion, des *paralysies expérimentales* chez le lapin, au moyen de l'inoculation du *colibacille*. Nos expériences ont été vérifiées par celles de MM. Thoinot et Masselin.

Après l'inoculation, les animaux sont pris de diarrhée et de somnolence; ils maigrissent notablement, puis semblent se rétablir. C'est à ce moment qu'ils se paralysent des membres postérieurs.

A l'autopsie, les divers organes se montrent sains. La moelle, seule, présente des altérations histologiques très marquées de sa substance grise, au niveau de la région lombaire: quelques-unes de ses cellules ont un protoplasma grenu, que ne teintent pas les réactifs et un noyau atrophié ou invisible; pour la plupart, elles sont atrophiées, ratatinées, réfringentes et vivement teintées; la plupart de leurs prolongements ont disparu, leur noyau est à peine perceptible ou bien a totalement cessé de l'être; leur atrophie est telle, que, sur certaines coupes, leur nombre semble notablement diminué et qu'elles sont difficiles à distinguer au sein de la névroglie très granuleuse et anormalement colorée par le carmin.

A la suite de ces expériences, rappelant que, d'une part, le colibacille peut amener le développement d'entérites cholériformes ou dysentériformes et, dans ces conditions, devenir capable de franchir les parois de l'intestin pour envahir l'organisme tout entier; que, d'autre part, il représente le grand agent des infections suppuratives des voies urinaires, nous émettions l'hypothèse que les *paralysies* dites *intestinales* ou *urinaires* pourraient bien relever de son action sur la moelle.

Antérieurement à nos recherches sur les myélites colibacillaires, nous avions déjà amené la production de paralysies expérimentales avec le *bacille d'endocardite* décrit plus haut (page 12); nous en avons aussi réalisé au moyen du *staphylocoque doré* et du *bacille tuberculeux humain*.

Les paralysies dues au bacille d'endocardite ont spécialement fixé notre attention. Elles succèdent aux inoculations de cultures virulentes une fois sur trois environ.

Les animaux cessent de manger et maigrissent jusqu'à perdre plus du tiers de leur poids. Il semble qu'ils vont mourir, quand, tout à coup, ils se mettent de nouveau

à s'alimenter et engraissent sans cependant reprendre leur poids primitif. On a alors l'illusion d'une guérison prochaine. Mais bientôt on voit apparaître l'exagération des réflexes cutanés et des phénomènes paralytiques, qui affectent le plus souvent la forme paraplégique, mais peuvent aussi présenter la forme monoplégique et s'étendre progressivement aux différentes parties du corps, n'envahissant qu'en dernier lieu le cœur, le diaphragme et quelques muscles de la tête. Souillés continuellement par leurs urines et leurs matières fécales, incapables de s'alimenter, ces animaux succombent au bout de vingt à soixante-dix jours, dans un état d'amaigrissement encore plus considérable que celui qui avait marqué la première phase de la maladie.

Si les inoculations de cultures jeunes sont toujours mortelles, les inoculations de cultures plus âgées produisent parfois des phénomènes paralytiques qui peuvent rétrocéder et guérir.

Même dans les cas où la mort est très tardive, on peut, à l'aide de cultures, déceler la présence du microbe dans le système nerveux et dans les autres viscères.

Chose curieuse, malgré les très grandes analogies que présentent les phénomènes paralytiques expérimentaux dont nous nous occupons avec ceux que suscite le colibacille, la moelle épinière, pas plus d'ailleurs que les racines rachidiennes et les nerfs périphériques, ne nous a offert, dans les multiples cas où nous l'avons étudiée, aucune lésion histologiquement appréciable.

Méningites infectieuses expérimentales. (N°s 26, 31 et *Thèse de Lion*[1].)

La production de méningites par l'injection de cultures microbiennes dans la circulation générale n'avait été obtenue par aucun observateur avant nos travaux. Aussi les expériences suivantes nous paraissent-elles offrir un certain intérêt.

Sur 21 lapins inoculés, avec des cultures très virulentes du bacille d'endocardite décrit page 12, 15 sont morts très rapidement et ont présenté des lésions de méningite.

Aussitôt après l'inoculation, l'animal se blottit dans sa cage et cesse de manger. Le train postérieur s'affaiblit, puis se paralyse complètement ou devient le siège de contractions, de soubresauts, de tremblement. Enfin, la respiration s'accélère, devient suspirieuse ; tout le corps est agité de convulsions et l'animal meurt, souvent dans l'espace de quelques minutes, en poussant des cris aigus et en mordant les barreaux de sa cage. Toute la maladie évolue en 1 à 5 jours, rarement en 11 ou 13 jours.

A l'autopsie, tantôt on trouve un épanchement sanguin qui occupe les méninges, la méningite est hémorragique, tantôt, et le plus souvent, il n'y a pas d'altération appréciable à l'œil nu et le microscope seul permet de découvrir, dans la cavité de

1. Lion, *loc. cit.*

l'arachnoïde, l'existence d'un exsudat fibrino-leucocytique, la méningite est exsudative.

Dans la *méningite hémorragique*, l'épanchement sanguin forme une gaine complète autour de la protubérance, du bulbe et de la moelle, se prolongeant en haut à travers le quatrième ventricule et l'aqueduc de Sylvius jusqu'aux ventricules latéraux, descendant en bas jusqu'à la région lombaire. Au microscope, on reconnaît que le sang est infiltré dans la cavité arachnoïdienne et l'espace sous-arachnoïdien. De la protubérance à la partie inférieure de la moelle, il infiltre tout et cache tous les détails histologiques. Dans la région lombaire où il ne forme qu'un épanchement incomplet, on reconnaît qu'à côté de l'hémorragie, il existe un degré plus ou moins marqué de méningite exsudative.

Quant à la *méningite exsudative*, elle se caractérise par la présence, à l'intérieur de la cavité arachnoïdienne, d'un exsudat formé de fibrine réticulée et de cellules rondes, granuleuses, se colorant à peine par le carmin. Les mêmes cellules rondes infiltrent la pie-mère, ainsi que les prolongements qu'elle fournit aux sillons antérieur et postérieur de la moelle ; elles remplissent par places, au point de le distendre notablement, le canal de l'épendyme.

Le système nerveux des amputés. (N° 15.)

Avec le professeur Hayem, nous avons minutieusement étudié les modifications que fait subir au système nerveux l'amputation. Nos recherches ont porté sur les névromes d'amputation, sur les nerfs périphériques, sur les racines rachidiennes et sur la moelle épinière.

Nous avons reconnu que l'amputation impose aux divers segments du système nerveux des lésions remarquables, essentiellement caractérisées par l'atrophie complète ou incomplète d'un grand nombre de cellules de la substance grise de la moelle, ainsi que par l'atrophie complète ou incomplète des tubes nerveux correspondants qui entrent dans la constitution des racines et des nerfs.

Toutefois, dans la portion atrophiée de la *substance grise du névraxe*, subsistent un certain nombre de cellules qui possèdent de grandes dimensions, mais celles-ci cessent d'offrir les attributs des éléments normaux : elles perdent leur forme anguleuse et étoilée, pour devenir arrondies et globuleuses, par suite de modifications apportées dans le nombre, le volume et la forme de leurs prolongements, ceux-ci étant très peu nombreux, amincis et ne s'insérant plus par des pédicules coniques progressivement évasés, mais directement, sans changement dans leur calibre. Ces cellules demeurées normales, mais *simplifiées*, sont vraisemblablement saines et en continuité avec des tubes nerveux sains ; elles n'ont sans doute subi qu'indirectement l'influence de l'amputation, en perdant, par atrophie liée au non-fonctionnement, les prolongements protoplasmiques destinés à les mettre en connexion avec les cellules disparues.

Quoi qu'il en soit, l'*atrophie* simple semble jouer le rôle principal dans la production des altérations qu'offre le système nerveux des amputés ; peut-être aussi faut-il invoquer l'*irritation*? Le cylindraxe, en effet, étant une émanation des cellules de la moelle, constituant une partie de ces cellules

étendue jusqu'à la périphérie, il n'est pas illogique d'admettre que sa blessure puisse engendrer, dans le corps cellulaire duquel il émane et duquel il relève, des modifications irritatives analogues à celles des myélites parenchymateuses chroniques.

Quant aux *névromes d'amputation*, ils constituent l'ébauche d'un travail régénérateur et sont composés d'éléments nerveux et fibreux combinés en proportion variable : après l'amputation, les nerfs sectionnés, à l'instar des branches d'un arbre, bourgeonnent activement et engendrent à leurs extrémités des pinceaux de tubes fins qui s'élancent dans une direction centrifuge; mais ici, contrairement à ce que l'on observe dans la simple section des nerfs, le bout périphérique fait défaut et le cul-de-sac formé par le moignon est bientôt atteint; les tubes néoformés se replient alors en anse, s'enroulent et se contournent, cherchant une issue au milieu du tissu fibreux qui émane, comme eux, des tronçons nerveux. C'est de cette intrication de bourgeons nerveux et conjonctifs que résultent les tumeurs terminales des nerfs dans les moignons d'amputés.

Parmi les fascicules de petits tubes nerveux néoformés qui composent les névromes, certains parviennent à remonter dans les *nerfs sectionnés* dont ils émanent, en se glissant dans les interstices des gros tubes préexistants ou peut-être dans les gaines vidées par l'atrophie, si bien qu'à côté de nerfs atrophiés, on peut trouver dans les moignons d'amputation des nerfs hypertrophiés. L'hypertrophie, d'ailleurs, résulte sans doute de phénomènes complexes : à côté des fascicules de direction centripète, il faut peut-être faire une place ici à des fascicules de direction centrifuge résultant de la régénération de certains tubes dégénérés, et à côté de la place prise par l'hypertrophie de l'élément parenchymateux dans l'hypertrophie totale du nerf, il convient de faire une place à l'hyperplasie du tissu interstitiel.

NÉVROSES

Hystérie tabagique. (N° 34.)

Nous avons cru pouvoir ajouter le tabac à la liste des poisons capables de donner naissance à l'hystérie toxique.

Le malade que nous avons présenté à la Société des hôpitaux, comme atteint d'*hystérie tabagique*, était âgé de soixante-deux ans et depuis un an atteint d'hémiplégie, d'hémianesthésie sensitivo-sensorielle et de quelques autres troubles nerveux.

En dehors du tabagisme, on ne pouvait relever chez lui aucune autre intoxication. Mais celle-là avait lieu d'exister à un haut degré : depuis l'âge de seize ans, en effet, le malade était ouvrier à la Manufacture des tabacs où, non seulement il respirait l'odeur du tabac et les poussières du tabac, mais où encore il était constamment obligé de tremper ses bras jusqu'au-dessus du coude dans le jus du tabac; à l'intoxication professionnelle se joignait en outre l'intoxication accidentelle engendrée par l'usage simultané de la cigarette, du tabac à priser et de la chique!

D'ailleurs le malade, quelques années avant l'éclosion des troubles nerveux ci-dessus résumés, avait souffert d'autres symptômes, étourdissements, tremblement, inappétence, nausées, pâleur, amaigrissement, qui avaient été attribués à l'intoxication tabagique. Il ajoutait qu'assez fréquemment les ouvriers de la Manufacture des tabacs se plaignent de désordres nerveux qui sont généralement, par eux, mis sur le compte du tabagisme. Nous n'avons pas pu contrôler ces faits et nous avons simplement publié notre observation accompagnée de quelques commentaires.

Origine bulbaire du tic de la face. (N° 47.)

A côté des tics symptomatiques de la face qui résultent d'une cause d'irritation agissant sur le nerf facial en un point de son trajet ou au niveau de ses centres, à côté d'autres tics dits réflexes,

dus à l'excitation pathologique de nerfs sensitifs tels que le trijumeau, existent des tics essentiels, qui constituent une véritable névrose et dont l'étude doit être nettement séparée de celle des premiers.

La pathogénie de ces tics est absolument inconnue; les opinions les plus diverses ont été émises à leur endroit. L'anatomie pathologique n'explique rien, et les données tirées des autopsies de tics symptomatiques ne leur sont pas applicables. L'expérimentation enfin ne saurait réussir à créer de toute pièce un tic de la face.

Mais les névroses spontanées ne sont pas rares chez l'animal et avec Cadiot et Roger nous avons utilisé, sinon pour éclairer la pathogénie du tic de la face, du moins pour en définir la localisation, une petite chienne de 7 ans atteinte de cette affection. Les secousses convulsives, localisées à la face, du côté droit, se produisaient même pendant le sommeil, de 35 à 40 fois par minute; leur début remontait à cinq ans. Après trépanation de l'animal endormi, nous vîmes que l'ablation de la zone motrice du facial gauche d'abord, de tout l'hémisphère gauche ensuite, de l'hémisphère cérébral droit enfin, n'était pas capable de modifier les manifestations morbides. La destruction du cervelet et de la protubérance laissa persister les convulsions de la face, qui ne cessèrent que lors de l'enlèvement des parties sous-jacentes du bulbe. L'autopsie nous montra que le nerf facial même était sain et que l'ablation du bulbe s'était arrêtée juste aux noyaux du facial.

Nous avons cru pouvoir conclure que le tic de la face reconnait pour cause un trouble fonctionnel des noyaux d'origine de la septième paire, et sans vouloir généraliser la portée de ce fait, nous rappelons que M. Chauveau a assigné à la chorée du chien une origine médullaire et que Brown-Séquard a établi le point de départ bulbaire de l'épilepsie expérimentale. Il semble donc que l'origine extra-cérébrale de ces diverses névroses est la conception qui cadre le mieux avec la majorité des phénomènes observés.

MALADIES DES GLANDES CLOSES

Origine infectieuse du goitre exophtalmique. (N° 182.)

Les seules lésions infectieuses du corps thyroïde connues jusqu'à ces derniers temps étaient les thyroïdites infectieuses, qui ne permettaient d'établir aucun lien de cause à effet entre l'infection de la glande et le goitre exophtalmique. En effet, si on relevait les observations de Rendu, de Praël, de Pilet-Fouet, etc., montrant que les infections pneumonique, typhique, rhumatismale, syphilitique, etc., peuvent jouer un certain rôle dans le développement du goitre exophtalmique, on n'attachait à ces causes aucune importance et on les classait immédiatement après les excès vénériens, les excès de travail physique ou intellectuel.

Nous croyons que l'infection thyroïdienne est, beaucoup plus souvent qu'on ne l'a dit jusqu'ici, le point de départ du goitre exophtalmique et nous en avons rapporté, avec Castaigne, trois cas qui nous paraissent tout à fait probants.

Acromégalie étudiée par les rayons X. (N° 159.)

Les rayons de Rontgen nous ont permis avec l'aide de Garnier et Poupinel, de mettre en évidence les altérations des membres dans l'acromégalie : nous avons pu, dans un cas, montrer que l'hypertrophie portait non seulement sur les os, mais aussi sur les parties molles; les extrémités antérieures des métacarpiens et surtout des métatarsiens étaient claires et les rayons X dévoilaient leurs altérations. La radiographie du thorax donna des renseignements beaucoup moins précis; elle montra pourtant une ombre au niveau des 5ᵉ et 6ᵉ côtes, semblant indiquer la présence d'une production anormale dans le médiastin, peut-être le thymus hypertrophié.

Mort par insuffisance capsulaire dans la maladie d'Addison. (N° 169.)

La *mort subite* est très fréquente dans la maladie d'Addison. On peut d'ailleurs considérer comme l'un de ses signes avant-coureurs une *hypotension artérielle* précoce et marquée, qui, évoluant de pair avec la faiblesse musculaire généralisée et en relation, sans doute, avec un certain degré d'*asthénie cardio-vasculaire*, est très remarquablement influencée par l'opothérapie surrénale.

Les poisons résultant de la destruction des capsules surrénales et de l'*insuffisance capsulaire* possèdent donc parmi leurs effets une action paralysante sur le cœur qui, après s'être traduite pendant un temps plus ou moins long par de l'hypotension artérielle, est capable de déterminer la mort par syncope.

MYOSITE INFECTIEUSE

Deltoïdite suppurée par surmenage. (N° 249.)

A côté du traumatisme et de l'impression subite du froid, qui sont les causes occasionnelles ordinaires des myosites aiguës primitives, il existe un troisième facteur qu'il ne faut pas oublier, le *surmenage*. Le fait est bien connu en ce qui concerne la psoïtis ; divers travaux ont montré que le grand pectoral, les jumeaux, le biceps, le deltoïde, « muscles travailleurs par excellence », pouvaient aussi, sous l'influence de la fatigue, devenir le siège de myosites. Nous avons relaté un fait qui corrobore cette manière de voir : chez un jeune ouvrier charpentier, nous avons vu, à la suite d'un surmenage musculaire manifeste, se développer une deltoïdite suppurée qui d'ailleurs, bénigne, se termina par la guérison.

TUBERCULOSE DE LA PEAU

Rupia tuberculeux. (N°s 55, 250.)

Avec notre maître, le professeur Brissaud, nous avons décrit une forme particulière de tuberculose de la peau, pour laquelle nous avons proposé l'appellation de *tuberculose papillomato-crustacée* et à laquelle conviendrait également le nom plus bref de *rupia tuberculeux*.

Elle se présente sous l'aspect d'une croûte épaisse, plus ou moins large, brunâtre, ou d'un gris sale, entaillée de profondes crevasses. Cette croûte est adhérente et on ne peut l'enlever sans provoquer une certaine douleur. Au-dessous, le derme, à peine entamé, saigne abondamment ; sa surface est hérissée de longues papilles que le malade compare à des bouts de fil. Au pourtour de la lésion, la peau est saine et les ganglions lymphatiques ne sont pas tuméfiés.

En recueillant de la sérosité sanguinolente au-dessous de la croûte, on y peut constater la présence de bacilles tuberculeux extrêmement clairsemés, mais certains,

Malgré la grande rareté de cette forme de tuberculose, nous en avons eu simultanément 3 cas sous les yeux dans la même salle d'hôpital.

Dans les 3 cas, il s'agissait de phtisiques avancés, chez lesquels l'affection cutanée s'était développée à l'occasion d'un traumatisme ayant amené l'érosion de la peau, chute ici, brûlure là. Chez deux malades, le rupia siégeait au genou, chez le troisième au poignet. Les malades s'étaient donc vraisemblablement inoculé la peau avec leurs crachats; des démangeaisons s'étaient produites, ils s'étaient grattés, arrachant les croûtes formées et ainsi, graduellement, lentement, la lésion avait pris l'aspect que nous avons décrit.

A l'examen histologique, on trouve dans la couche superficielle du derme des follicules tuberculeux pourvus de belles cellules géantes; certains d'entre eux sont simplifiés et réduits à un seul élément, la cellule géante.

Celles-ci contiennent de très rares bacilles tuberculeux; au niveau des points les plus lésés, le derme est lisse, comme si les papilles avaient été fauchées; au niveau des parties les moins tuberculisées, les papilles, au contraire, sont extrêmement hypertrophiées, montrant à leur base une infiltration de cellules rondes. A la surface du derme existe une accumulation des cellules épidermiques.

La nature tuberculeuse de la lésion cutanée que nous avons décrite ne peut faire aucun doute. Déjà, avant l'examen histologique de la peau, nous l'avions affirmée. Cependant à la Société des hôpitaux où l'un de nos sujets était présenté, MM. Feréol, Millard et Vidal s'étaient élevés contre notre diagnostic et avaient développé les raisons qui plaidaient en faveur de celui de *rupia syphilitique*, malgré l'absence d'antécédents spécifiques chez les malades. Le microscope a montré que la vérité était de notre côté.

En manière de *conclusion*, nous dirons donc qu'il est une forme de la tuberculose cutanée, qui peut prendre le masque d'un rupia et que ce rupia tuberculeux peut être pris pour un rupia syphilitique

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE ET APPLIQUÉE

Nous avons introduit en thérapeutique un certain nombre de médicaments, parmi lesquels nous citerons le *benzonaphtol*, le *gaïacol synthétique*, le *phosphate de gaïacol*, l'*anilipyrine*, la *peptone iodée*, le *cacodylate de fer*, l'*extrait gastrique*, l'*extrait intestinal*, l'*extrait hépatique*; nous avons repris et complété sur certains points l'étude d'autres remèdes, tels que la *lécithine*, le *sulfonal*, l'*extrait pancréatique*, l'*extrait ovarien*, l'*extrait médullaire*; nous nous sommes efforcés, d'obtenir la réalisation de *sérums antituberculeux* et *antisyphilitique*; nous avons imaginé la pratique du *massage direct du foie*; enfin nous avons poursuivi de longues recherches sur l'*action de divers agents sur le chimisme gastrique* et sur l'*asepsie intestinale*, et nous avons contribué à modifier le *traitement de diverses maladies*. Tel est le bilan de nos travaux originaux en thérapeutique expérimentale et appliquée.

Nous en donnerons un bref aperçu, en laissant de côté les ouvrages et les articles purement didactiques qui échappent à l'analyse, dont on trouvera l'indication à la nomenclature de nos titres. Nous ne pouvons pas, cependant, ne pas signaler ici les plus importants parmi ceux-ci : l'article *Thérapeutique générale* que nous avons écrit avec M. Boinet pour le *Traité de pathologie générale* du professeur Bouchard, qu'il doit clore; le *Formulaire de thérapeutique et pharmacologie* dont la rédaction nous a été confiée, ainsi qu'à M. Yvon, à la mort de Dujardin-Beaumetz; enfin le *Traité de médecine et de thérapeutique* en 10 volumes, à la Direction duquel notre maître le professeur Brouardel a bien voulu nous associer.

BENZONAPHTOL.

(N[os] 64, 160 et *Thèse de Lemoult*[1].)

Préparé pour la première fois en 1869 par Maikopar, le benzonaphtol ou benzoate de naphtol β était resté dans l'oubli, lorsqu'en 1891, MM. Yvon et Berlioz en reprirent la préparation et indiquèrent le moyen d'en obtenir la purification.

Nous pûmes alors étudier ce corps dans ses propriétés biologiques et sa toxicité, dans son action sur le chimisme gastrique, la toxicité urinaire et le microbisme intestinal, enfin dans ses effets thérapeutiques chez l'homme.

Nos conclusions[2] furent que le benzonaphtol, très peu soluble, très peu toxique, non irritant, à l'entrée, pour l'estomac, à la sortie, pour les reins, d'une action très sûre, devait remplacer les autres antiseptiques intestinaux. Elles furent corroborées de divers côtés et tant à l'étranger qu'en France, le benzonaphtol prit en thérapeutique la large place qu'il a conservée depuis.

Mais résumons nos recherches.

Le benzonaphtol se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanchâtre, sans saveur et sans odeur, entrant en fusion à 110 degrés. Sa solubilité dans l'eau est presque nulle, dans l'alcool plus accusée, dans le chloroforme considérable : 100 grammes du premier de ces liquides n'en dissolvent en effet qu'un centigramme à 22 degrés; 100 grammes du second, 388 milligrammes à 22 degrés; 100 grammes du troisième, 29 gr. 292 à 15 degrés.

Introduit dans le tube digestif, le benzonaphtol traverse l'estomac sans subir aucune modification et se décompose dans l'intestin en naphtol β et acide benzoïque. Le naphtol β est en grande partie rejeté dans les fèces et en petite proportion absorbé puis éliminé par les reins. Quant à l'acide benzoïque, rapidement absorbé, il se transforme partiellement dans l'organisme en acide hypurique et s'élimine par les reins sous ces deux formes après s'être combiné aux bases alcalines.

Administré chez l'homme à la dose de 50 centigrammes, le benzonaphtol n'est suivi d'aucun trouble digestif subjectivement appréciable ni d'aucune modification des grandes fonctions, même quand la dose est répétée six à dix fois par jour, pendant une ou plusieurs semaines. Tout au plus observe-t-on une certaine augmentation de la diurèse.

Des doses similaires sont également sans effet sur l'appétit, sur l'entrain, sur le poids des animaux.

Elles ne parcourent cependant pas le canal digestif indifférentes et notamment elles exercent sur ses parois et sur son contenu une certaine action.

Celle-ci se limite plus étroitement que celle du naphtol β, ce qu'expliquent aisément les propriétés du benzonaphtol et le siège de sa décomposition.

1. Lemoult, *Contribution à l'étude du benzonaphtol*. Thèse Doct., Paris, 1892.
2. Nos premières conclusions sont relatées dans le travail de MM. Yvon et Berlioz, de 1891.

Le naphtol β n'est pas un puissant antiseptique en raison de sa faible solubilité; toutefois, un bouillon, même très nutritif, qui en est saturé, ne permet pas la culture du bacille d'Escherich : aussi peut-on admettre, qu'après ingestion, il réalise, dans une certaine mesure, l'antisepsie de la totalité du tube gastro-intestinal.

A peu près complètement insoluble dans l'eau, le benzonaphtol permet sans difficulté la pousse du bacille d'Escherich dans un bouillon ordinaire. Également insoluble dans le suc gastrique, il ne saurait, par suite, empêcher la vie et la multiplication des microbes dans l'estomac, mais ne commence à exercer son action antiseptique que dans l'intestin après son dédoublement.

En d'autres termes, le naphtol β est un *antiseptique gastro-intestinal* et le benzonaphtol un *antiseptique intestinal.*

Par la *numération des microbes des fèces* et par la *détermination de la toxicité des urines*, nous avons pu nous assurer de la réalité de cette action antiseptique du benzonaphtol sur l'intestin. Chez un individu normal, effectivement, d'une part, nous avons reconnu que l'ingestion du benzonaphtol était suivie d'une réduction du chiffre des microbes des fèces, dans la proportion de 55 pour 100 et d'autre part, chez deux sujets normaux également, nous avons constaté qu'elle amenait une diminution assez marquée, au moins dans un cas, de la toxicité urinaire.

Si le naphtol β exerce sur le tube digestif une action antimicrobienne plus étendue que le benzonaphtol, à cette supériorité, une certaine infériorité est inhérente.

En effet, le naphtol β n'est pas sans action sur le travail chimique de l'estomac : il l'excite et l'accélère et doit de même exciter et accélérer les processus chimiques intestinaux.

Le benzonaphtol modifie vraisemblablement, comme le naphtol β, la chimie intestinale après sa décomposition. Mais il laisse, comme le bétol d'ailleurs, au chimisme stomacal sa formule physiologique.

Sur un chien à qui nous avons pratiqué une fistule gastrique, nous avons poursuivi des expériences qui ne nous laissent aucun doute à cet égard. Dans l'estomac de cet animal nous avons introduit 200 grammes de viande de bœuf et 200 grammes d'eau contenant en suspension 6 centigrammes de benzonaphtol. Le suc stomacal a été extrait successivement au bout d'un quart d'heure, au bout d'une demi-heure et au bout d'une heure. Les mêmes recherches ont été faites, dans les mêmes conditions, avec de l'eau simple. Les chiffres obtenus ont été à peu près identiques.

Lorsque, chez l'animal, le cobaye, par exemple, on dépasse sensiblement les doses utilisées chez l'homme en thérapeutique, pour atteindre celles de 15 à 20 centigrammes par kilogramme, on provoque une diurèse rapide et abondante due à l'acide benzoïque. Aux doses de 2 à 5 grammes par kilogramme, on observe avec une diurèse plus marquée et durable une notable diminution de poids et souvent une élévation de température qui a été, une fois, de plus d'un degré.

A des doses encore plus fortes, les effets sont très variables selon les animaux ; un cobaye pesant 425 grammes ayant reçu 2 gr. 55, soit 6 grammes par kilogramme, succomba au bout de quarante-huit heures, après avoir offert les symptômes suivants : diminution considérable de la température, qui tomba à 28 degrés une heure avant la mort; asthénie extrême, puis état semi-comateux ; ralentissement respiratoire (19 mouvements par minute); affaiblissement des battements du cœur; diminution de la sensibilité ; perte de 125 grammes de poids. Un autre cobaye pesant 670 grammes résista à la dose de 6 gr. 70, soit 10 grammes par kilogramme, après avoir perdu 225 grammes de son poids.

Si l'on donne des doses successives, les effets sont également variables; c'est ainsi que de deux cobayes ayant reçu six jours de suite, l'un 5 grammes et l'autre 8 grammes par kilogramme, le premier, pesant 650 grammes, en perdit 255 et succomba le septième jour; le second, du poids de 590 grammes, en perdit 195 le quatrième jour et malgré la continuation de la dose de 8 grammes, loin de diminuer encore de poids, gagna 55 grammes le sixième jour, résista et récupéra son poids primitif rapidement après la suppression du benzonaphtol.

L'*emploi thérapeutique* du benzonaphtol est exclusivement indiqué dans les conditions pathologiques qui réclament l'*antisepsie intestinale.*

L'*antisepsie gastrique* n'est point de son domaine et relève du lavage stomacal. Il en est de même de l'*antisepsie gastro-intestinale* qui demeure justiciable du naphtol β, à moins que l'on ne se propose de la réaliser par l'action combinée des antiseptiques intestinaux et gastriques.

Les malades que nous avons traités par le benzonaphtol étaient atteints, les uns d'entérite simple ou d'entérite tuberculeuse, les autres d'obstruction des voies biliaires ou d'une lésion grave des cellules hépatiques, les derniers de néphrite et d'urémie.

Dans les affections microbiennes de l'intestin, l'antisepsie intestinale est indiquée par la nature même et le siège des processus morbides ; dans les obstructions biliaires, elle est imposée par la menace de l'ascension des organismes intestinaux, notamment du bacille d'Escherich ; dans les altérations cellulaires du foie et dans les néphrites, par l'imminence des accidents de l'insuffisance hépatique ou rénale, auxquels le médecin peut opposer, outre les substances qui ralentissent les pullulations microbiennes et l'élaboration connexe des produits toxiques, le régime lacté qui réduit au minimum l'apport alimentaire des poisons.

Dans tous les cas, le benzonaphtol doit être *prescrit* à la dose quotidienne de 3 à 5 grammes et pris par cachets de 50 centigrammes régulièrement administrés depuis le réveil jusqu'au sommeil, selon la règle tracée par le professeur Bouchard pour l'emploi des antiseptiques du tube digestif.

Les résultats que nous avons obtenus ont été relatés, en partie, dans la thèse de notre ami Lemoult.

Dans l'entérite tuberculeuse, même associé au régime lacté, le benzonaphtol a presque constamment échoué. C'est ainsi que dans les 5 cas rapportés par Lemoult, aucune guérison n'est enregistrée et qu'il n'y eut qu'une seule amélioration.

Au contraire dans les entérites simples, le benzonaphtol a donné des succès remarquables : il en a été ainsi surtout dans les entérites aiguës, mais il en peut être de même dans les chroniques. L'action médicamenteuse est telle que les malades peuvent guérir tout en continuant à suivre un régime alimentaire ordinaire, c'est-à-dire sans l'adjonction du régime lacté dont les effets curatifs dans les diarrhées sont également remarquables.

Il est probable que c'est à l'action microbicide du benzonaphtol, prouvée par les numérations auxquelles nous avons fait allusion ci-dessus, qu'il faut attribuer l'action curative incontestable de ce médicament.

Dans les affections hépatiques et rénales, l'action favorable du benzonaphtol est moins facile à constater. Toutefois, dans nombre de cas, elle nous a paru non douteuse et nous avons relaté une observation d'hépatite parenchymateuse tuberculeuse dans laquelle existaient les divers signes de l'insuffisance hépatique, notamment l'hypertoxicité urinaire et où l'administration du benzonaphtol fut suivie d'effets cliniques favorables, en même temps que la toxicité des urines s'abaissait et revenait au voisinage de l'état normal.

GAIACOL SYNTHÉTIQUE.

(N°s 74, 78 et *Thèse de Byl*[1].)

Avant la préparation synthétique du gaïacol, on n'employait pour les expériences de laboratoire et pour le traitement des malades que *le gaïacol liquide* retiré de la créosote, sorte de créosote lui-même, produit impur, mélange de crésylols, de gaïacol et de créosol, où domine l'un ou l'autre de ces trois composants et où le gaïacol ne figure que dans la proportion de 10 à 50 pour 100.

Grâce à l'amitié de M. Choay nous pûmes, dès qu'avec M. Béhal il eut réalisé, en partant de la pyrocatéchine, la production d'un gaïacol pur, cristallisé, étudier ce corps en comparant nos résultats expérimentaux et cliniques à ceux qu'avait donné d'autre part et que donnait entre nos mains le gaïacol impur.

Le gaïacol chimiquement pur se présente sous la forme de cristaux rhomboédriques, blancs, durs, fusibles à 28°,5, bouillant à 205 degrés, d'une densité de 1,143 à 15 degrés. Il est à peu près insoluble dans l'eau ; soluble dans l'alcool, l'huile, la glycérine anhydre. Il possède une saveur d'abord légèrement sucrée, puis piquante et brûlante ; son contact un peu prolongé poisse les doigts dont la chaleur le fait fondre.

Nous avons choisi le cobaye comme sujet d'études en vue de déterminer la *toxicité*

1. Byl, *Études sur les badigeonnages de gaïacol synthétique*. Thèse Doct., Paris, 1895.

du gaïacol et ses *effets biologiques*. Nous avons eu recours à la voie digestive et à la voie sous-cutanée. Introduit dans le tube digestif, le gaïacol avait subi préalablement un mélange suffisant pour atténuer sa causticité. Pour les injections sous-cutanées, il avait été dissous, tantôt dans la glycérine pure et tantôt dans l'huile d'olives, dans la proportion de 0 gr. 10 à 0 gr. 12 par centimètre cube.

En nous fondant sur près de cent expériences, nous avons reconnu que la dose de gaïacol nécessaire pour tuer un kilogramme de cobaye en injection sous-cutanée est comprise entre 0 gr. 85 et 0 gr. 90. Pour amener un semblable résultat par l'introduction du gaïacol dans les voies digestives, il faut en porter la dose au delà de 1 gr. 50.

Les animaux intoxiqués par l'une ou l'autre voie, après une courte période d'agitation, s'affaiblissent, se traînent difficilement et ne tardent pas à tomber sur le côté, en proie à de violentes trépidations des pattes; leur sensibilité s'émousse, leurs pupilles se contractent.

Leur cœur bat avec plus de lenteur et leur température s'abaisse progressivement. Leur respiration devient plus rare, plus ample, l'inspiration étant brusque et l'expiration prolongée.

On peut constater chez eux une augmentation des principales sécrétions, notamment de la lacrymale, de la bronchique, de la salivaire, de l'urinaire et parfois de l'intestinale.

Le flux lacrymal est particulièrement accentué : les animaux versent d'abord des larmes abondantes et limpides, puis leurs yeux se recouvrent d'un liquide purulent.

La mort survient dans un coma profond, accompagné d'une hypothermie telle que le thermomètre descend au voisinage de 20 degrés. Le cœur s'arrête en diastole, après le diaphragme.

A l'autopsie se montrent congestionnés les organes thoraciques et abdominaux : les poumons sont plus spécialement frappés. Les vaisseaux de l'encéphale sont légèrement injectés.

A des doses sub-toxiques, les phénomènes qui se déroulent sont superposables à ceux que nous venons de décrire sommairement.

A celles de 0 gr. 40 à 0 gr. 45 par kilogramme, en injection sous-cutanée, ils sont encore très manifestes et consistent en affaiblissement musculaire, trépidations des membres, ralentissement du cœur, abaissement de température de 1 ou 2 degrés, ralentissement et augmentation d'amplitude de la respiration, augmentation inconstante des sécrétions.

Ces doses peuvent sans inconvénient être administrées à plusieurs reprises au même animal; mais la tolérance à leur égard a plus de tendance à décroître qu'à s'affermir.

Le *gaïacol liquide*, étant d'une composition chimique variable, doit présenter une *toxicité* et produire des *effets biologiques* également variables. A propos des recher-

ches que nous avons poursuivies sur le gaïacol cristallisé, nous en avons, par comparaison, entrepris quelques-unes sur un échantillon de gaïacol liquide. Ce produit, d'origine allemande, contenait 46 pour 100 de gaïacol, 3,6 pour 100 de crésylols, 50,3 pour 100 de créosol et homocréosol. Sa *toxicité* était inférieure à celle du gaïacol pur. Notamment, en injections hypodermiques, il n'amenait la mort des cobayes qu'à la dose de 1 gr. 05 à 1 gr. 10 par kilogramme, c'est-à-dire que sa toxicité était les quatre cinquièmes de celle du gaïacol cristallisé. Il y a donc lieu de supposer que le créosol est doué d'une toxicité inférieure à celle du gaïacol, mais, de ces expériences il n'y a aucun argument à tirer en faveur du gaïacol liquide, car si ce produit offrait, dans les conditions où nous nous sommes placés, une toxicité inférieure d'un cinquième à celle du gaïacol pur, il était deux fois moins riche que lui en principe supposé actif.

Les *effets biologiques* du gaïacol liquide que nous avons eu entre les mains se sont montrés d'ailleurs peu différents de ceux du gaïacol cristallisé. Certaines manifestations symptomatiques, seulement, nous ont paru moins accusées, à pouvoir toxique égal : telles l'hypothermie, l'augmentation des sécrétions et l'état spasmodique. Ajoutons que le gaïacol liquide agit plus lentement que le cristallisé.

Dans la *thérapeutique* de la tuberculose pulmonaire, le gaïacol synthétique nous a donné d'excellents résultats, très comparables d'ailleurs à ceux que le professeur Bouchard a obtenus de la créosote. Le gaïacol semble donc bien l'agent actif de la créosote et du gaïacol liquide.

Non inférieur à la créosote dans son action thérapeutique, le gaïacol possède sur elle deux avantages : 1° c'est un produit toujours identique à lui-même, alors que malgré les recommandations du Codex, la créosote varie à l'infini dans sa composition et souvent se montre pauvre en gaïacol; 2° c'est un produit dénué de toute causticité, beaucoup mieux toléré que la créosote par les voies gastrique et rectale, n'exposant pas comme la créosote à la gastrite médicamenteuse.

Nous *prescrivons* communément le gaïacol à la dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 60 par jour; la dose peut être portée à 0 gr. 80 et même 1 gramme; mais il n'y a généralement pas d'avantage à aller au delà de 0 gr. 60.

On peut l'administrer par les voies buccale, rectale, cutanée, sous-cutanée.

Par la voie buccale nous l'ordonnons en pilules, ou mieux dissoute dans un vin liquoreux (par exemple : gaïacol *cristallisé* 2 gr. 50, vin de grenache 250 grammes) et nous conseillons de la prendre à la fin des repas; par la voie rectale nous la formulons en lavements et en suppositoires; par la voie cutanée à l'état pur, dissoute par la chaleur, appliquée au moyen d'un pinceau; par la voie hypodermique en solution huileuse. Nous donnons la préférence au vin gaïacolé, aux suppositoires gaïacolés et aux badigeonnages gaïacolés.

Badigeonnages de gaïacol synthétique et de créosol.

Il est un point de l'histoire thérapeutique du gaïacol que nous avons étudié d'une façon particulière, c'est celui qui est relatif à l'*action antipyrétique de cette substance appliquée en badigeonnages*.

Divers médecins étrangers et français avaient vanté les résultats de cette méthode.

Nous l'avons appliquée à des pneumoniques et à des typhiques fébricitants sans grand effet. Chez des tuberculeux, par contre, nous avons relevé une action marquée, complexe, curieuse.

Après liquéfaction par la chaleur (il fond à 28 degrés), le gaïacol synthétique était étendu, avec un pinceau, sur la poitrine ou la cuisse et recouvert de taffetas gommé.

Le *gaïacol liquide*, qui est moins toxique que le *cristallisé*, ainsi que nous l'avons indiqué ci-dessus, ayant, entre les mains de plusieurs observateurs, occasionné, à la dose de 2 grammes, le collapsus hypothermique et même la mort, nous n'avons pas étendu sur la peau de nos malades plus de 1 gr. 50 du médicament. Le badigeonnage a été fait le matin à 9 heures et la température rectale a été prise, à partir de ce moment, d'heure en heure, jusqu'à 8 heures du soir. Préalablement, le type fébrile des malades ainsi traités avait été fixé par la prise de la température d'heure en heure pendant plusieurs jours de 8 heures du matin à 8 heures du soir.

De nos observations, il découle que le gaïacol ainsi employé abaisse presque toujours, mais non constamment, la température.

L'abaissement, manifeste déjà une heure après le badigeonnage, atteint, le plus souvent, son maximum trois heures après celui-ci.

A ce moment la dose de gaïacol étant de 1 gr. 5, l'abaissement obtenu est de 1 degré à 1 degré 1/2. Ultérieurement, la température se relève, quelquefois brusquement, le plus souvent progressivement et l'on peut noter l'existence d'un grand frisson. Dans la majorité des cas, entre la cinquième et la septième heure, quelquefois plus tôt ou plus tard, la température a repris son taux habituel.

Le relèvement thermique peut se montrer d'ailleurs excessif et il n'est pas rare de voir la température s'élever puis se maintenir pendant plusieurs heures à un demi-degré ou 1 degré au-dessus des limites ordinaires. En regard des cas dans lesquels les badigeonnages de gaïacol produisent des effets antipyrétiques, il y a donc lieu de placer, non seulement ceux dans lesquels ils échouent, mais encore ceux dans lesquels, à l'action dépressive sur la température, succède une *hyperthermie réactionnelle* qui ne laisse aucun bénéfice aux malades.

Les effets du *gaïacol liquide* sont peu différents de ceux du cristallisé. Du moins

l'échantillon que nous avons utilisé nous a-t-il fourni des résultats voisins de ceux que nous venons de relater. Il nous a semblé seulement qu'il amenait un abaissement thermique un peu moindre et qu'il permettait une hyperthermie réactionnelle plus fréquente et plus accusée. Comme le gaïacol impur que nous avons employé ne contenait que 46 pour 100 de gaïacol et pour le reste était composé de créosol dans la proportion de 50,5 pour 100 et de crésylols dans la proportion de 3,6 pour 100, nous avons été amenés à penser que ses vertus antithermiques ne découlaient pas uniquement de l'action de l'un de ses composants.

Le *créosol* effectivement, employé en badigeonnage, se montre antipyrétique à la façon du gaïacol.

L'abaissement thermique suit rapidement le badigeonnage et s'accentue pendant trois heures environ; puis la température se relève pour atteindre ou dépasser son niveau pathologique habituel.

Nous avons obtenu ces résultats par l'emploi d'un *créosol impur*, contenant 2 pour 100 de gaïacol et par l'emploi du *créosol synthétique* de MM. Béhal et Choay. Ce corps étant moins toxique que le gaïacol, ainsi que l'avons constaté, nous en avons le plus souvent appliqué sur la peau non pas 1 gr. 50, mais 2 grammes, sans inconvénient.

Nos observations et nos courbes ont été rassemblées dans la thèse de M. Byl et nos conclusions ont été sans doute adoptées, car les badigeonnages de gaïacol ont disparu, en tant que visant l'antipyrèse, de la scène thérapeutique.

PHOSPHATE DE GAÏACOL.

(N° 124 et *Thèse de Genévrier*[1].)

Le phosphate de gaïacol, préparé par MM. Béhal et Choay, est un corps cristallisé, nettement défini, incolore, inodore, insipide ou d'une saveur très légèrement sucrée. Soluble dans l'alcool fort, il est insoluble dans l'eau, la glycérine et les huiles; il est fusible à 97 degrés. Sa teneur en gaïacol est de 89,4 pour 100.

Introduit dans le tube digestif de l'homme ou des animaux, le phosphate de gaïacol traverse l'estomac sans modification et se dédouble en ses composants dans l'intestin. Il est alors absorbé, puis éliminé principalement par la voie urinaire.

Sa *toxicité* est inférieure à celle du gaïacol.

Nous avons montré que ce dernier corps, administré au cobaye par la voie stoma-

1. Genévrier, *Le phosphate de gaïacol*. Thèse Doct., Paris, 1897.

cale, est capable de le tuer à la dose de 1 gr. 50 par kilogramme. Il faut arriver à la dose de 2 gr. 40 de phosphate de gaïacol pour déterminer les mêmes effets, encore ceux-ci ne sont-ils pas constants et peut-on voir des animaux résister à des doses supérieures à celles de 3 gr. 50 ou même de 3 gr. 75.

Ces faits s'expliquent si l'on suppose que le gaïacol subit une résorption plus rapide, plus massive et aussi plus complète que son composé phosphatique.

Les symptômes de l'intoxication causée par le phosphate de gaiacol sont d'ailleurs superposables à ceux de l'intoxication par le gaïacol et s'accompagnent d'un abaissement de température qui peut aller jusqu'à 28 degrés.

Chez l'homme, nous avons eu recours au phosphate de gaïacol dans la tuberculose pulmonaire et dans la bronchite chronique. Les résultats très satisfaisants que nous avons obtenus, très comparables d'ailleurs à ceux que le gaïacol synthétique nous avait donnés, ont été relatés en détail dans la thèse de M. Genévrier.

Sur les voies digestives d'autre part, l'action nocive s'est montrée absolument nulle.

La voie d'élection pour l'*administration* du médicament est la buccale. Nous le prescrivons d'ordinaire en cachets et aux mêmes doses que le gaïacol pur. Chez les enfants on peut l'ordonner en paquets qui seront délayés dans un liquide, dans du lait, par exemple.

Mais on peut aussi le formuler en suppositoires, car, comme nous l'avons reconnu avec M. Genévrier, par l'examen des urines, il s'absorbe aussi bien par cette voie que par l'autre.

Dans deux cas, chez des malades dont l'urine était normale, nous avons étudié, avec l'aide de M. Choay, l'*élimination* du gaïacol par la voie rénale. Ces deux malades prenaient du phosphate de gaïacol depuis une semaine, à la dose de 0 gr. 50, c'est-à-dire environ 0 gr. 45 de gaïacol par jour, au moment où le dosage du gaïacol a été commencé par la méthode de Saillet. Chez l'un, le dosage a été continué pendant quinze jours ; chez l'autre, il n'a été pratiqué que pendant quatre jours. Le premier a éliminé par l'urine une quantité quotidienne de gaïacol qui a oscillé entre 0 gr. 12 et 0 gr. 54 : le second, une quantité qui a varié de 0 gr. 10 à 0 gr. 56. En moyenne, la quantité de gaïacol éliminée, par rapport à la quantité ingérée, a été, dans un cas, de 72 pour 100, dans l'autre de 75 pour 100.

M. Genévrier qui, dans notre service, a repris cette question de l'élimination du phosphate de gaïacol a trouvé des chiffres de 40, 69, 70, 80 pour 100, en moyenne de 60 pour 100.

Lorsque le gaïacol n'est pas employé en combinaison, son élimination est plus considérable, d'après nos recherches, puisqu'elle va de 82 à 85 pour 100 et cette constatation est en accord avec les raisons que nous avons invoquées pour expliquer la supériorité toxique du gaïacol sur le phosphate de gaïacol.

Comparé aux autres composes du gaïacol, le phosphate offre l'avantage d'être plus riche en gaïacol. Seuls font exception le carbonate et le phosphite, dont la teneur en gaïacol est, pour le premier, de 89,8 pour 100 et pour le second, de 92,25 pour 100.

Le phosphate et le phosphite, d'autre part, offrent cet avantage sur le composé le plus usité du gaïacol, le carbonate, de mettre en liberté un radical phosphoré utile, au lieu et place d'acide carbonique indifférent.

Comparé encore au gaïacol, le phosphate, moins rapidement et moins complètement absorbé, sans doute, présente également d'autres infériorités dues à son point de fusion et à son insolubilité dans l'huile, qui rendent son emploi impossible en badigeonnages cutanés, en injections interstitielles, en suppositoires et en lavements, mais son absence de goût et d'odeur, son insolubilité et son inaction sur l'estomac, sa faible toxicité, lui assurent certains avantages et par suite, lui méritent une place en thérapeutique.

ANILIPYRINE.

(N°s 156, 245.)

Avec M. Yvon, nous avons donné le nom d'*Anilipyrines* aux corps que l'on obtient en soumettant à l'action des dissolvants usuels ou à l'action de la chaleur un mélange de 1 ou 2 équivalents d'antipyrine avec 1 équivalent d'acétanilide.

Les conclusions de nombreuses expériences ne sont pas assez nettes pour nous permettre de dire si les corps obtenus sont des combinaisons définies et nous n'avons pu régulariser le mode de préparation de manière à les obtenir nettement cristallisés.

L'étude analytique de ces corps présente de grandes difficultés parce que, d'un côté, ils se dissocient très facilement et que, de l'autre, les différences de propriétés et de composition centésimale avec les deux éléments constituants sont peu éloignés. Nous avons dû nous borner à préparer les anilipyrines en mettant en présence l'antipyrine et l'acétanilide en proportions mono ou bi-équivalentes et à étudier ensuite les caractères physiques des corps obtenus dans ces conditions. Le procédé de choix consiste à préparer les anilipyrines par fusion.

On réduit en poudre et on mélange avec 1 ou 2 équivalents d'antipyrine ; on place ce mélange dans une capsule et on chauffe lentement jusqu'à liquéfaction ; puis on modère la chaleur de manière à maintenir la masse liquide pendant un certain temps et on laisse cristalliser par refroidissement. L'*anilipyrine*-α renferme des équivalents égaux de chaque composant, l'*anilipyrine*-β, 2 équivalents d'antipyrine pour 1 d'acétanilide.

Les deux corps ont été différenciés par leurs points de fusion et leur solubilité dans les dissolvants usuels.

10 grammes des véhicules suivants dissolvent, à 15 degrés :

	ANTIPYRINE	ACÉTANILIDE	ANILIPYRINE-α	ANILIPYRINE-β
Eau	16gr	0gr 05	24gr	45gr
Alcool à 95 degrés	11	2 50	25	25
Éther	0 20	0 50	2 22	1 25
Chloroforme	6 60	1 25	15	15
Points de fusion	113°	114°	75°	105°

Nous avons étudié l'*action biologique* de l'anilipyrine-β comparativement à celle de l'acétanilide et de l'antipyrine.

Nous avons reconnu que ce corps, administré par la voie stomacale, est *toxique* pour 1 kilogramme de cobaye à la dose de 1 gr. 80. L'antipyrine est un peu moins toxique et l'acétanilide un peu plus ; toutefois, le point de toxicité de ces trois substances est très rapproché.

Les animaux intoxiqués par l'anilipyrine succombent au milieu de convulsions tétaniformes, comme dans l'empoisonnement par l'antipyrine, avec un abaissement thermique de 6 à 8 degrés.

A faible dose, l'anilipyrine ne produit aucune modification appréciable des grandes fonctions.

Il faut arriver à 1 cinquième de la dose toxique pour constater une légère action sur la température.

Au quart de la dose toxique, cette action antithermique est très dessinée. Elle atteint son apogée au bout de 45 minutes à 1 heure 15 et se traduit par un abaissement de température de 1 degré à 1°,5. L'antipyrine a une moindre action. Au contraire, celle de l'acétanilide, plus lente à se manifester, est à la fois plus marquée et plus prolongée ; sous son influence, l'hypothermie atteint de 1°,5 à 2°,5 ; l'on ne saurait donc souscrire à cette opinion exprimée par Nothnagel et Rossbach, que l'acétanilide n'exerce aucune influence sur la température physiologique.

La température des fébricitants et particulièrement celle des tuberculeux est modifiée par l'anilipyrine d'une façon beaucoup plus notable que celle des animaux sains.

Cela était à prévoir, de même que l'on pouvait être assuré qu'aux propriétés antipyrétiques de l'anilipyrine seraient liées des propriétés analgésiques.

Ainsi que ses composants, l'anilipyrine se trouve par suite indiquée dans la grippe et le rhumatisme articulaire aigu, dans la migraine, les névralgies, etc.

On la *prescrira* de préférence en cachets de 0,25 à 0,50, mais on pourra aussi la faire prendre sous la forme de sirop ou de soluté aqueux contenant 0,25 à 0,50 de principe actif par cuillère à soupe.

La dose pour un adulte est de 1 à 2 grammes par vingt-quatre heures; mais, recommandation essentielle, l'anilipyrine doit être prise, non à doses massives, comme l'antipyrine, mais par fractions espacées, comme l'acétanilide.

PEPTONE IODÉE.

(N°ˢ 222, 243.)

Après Duroy, qui, dès 1853, faisait connaître à l'Académie de médecine les combinaisons que l'iode peut former avec le lait, le sang, le gluten, la gélatine, etc., quelques auteurs étudièrent, au point de vue chimique, les albumines et caséines iodées. Blum, même, signale une combinaison directe d'iode et de peptone, donnant un corps soluble. C'est cette *peptone iodée*, dont, avec le concours de M. Galbrun, nous avons repris l'étude, d'une part en vue de déterminer sa toxicité, son action biologique, son élimination, d'autre part, ses vertus thérapeutiques.

Pour la préparer, on ajoute par petites quantités, jusqu'à excès, de l'iode à une solution de peptone chauffée au bain-marie. L'iode semble se dissoudre et entre en combinaison. On élimine l'excès de l'iode par une ébullition prolongée en maintenant le volume constant. Quand tout l'iode a disparu, ce dont on s'assure avec un peu de chloroforme, on évapore jusqu'à consistance de miel et on fait sécher à l'étuve sur des assiettes. On a ainsi la *peptone iodée sèche*.

Ce corps se présente sous forme de paillettes jaunâtres, brillantes, d'une odeur et d'une saveur légèrement iodées.

Il s'hydrate avec la plus grande facilité, il prend facilement l'humidité. Soluble dans l'eau en toute proportion, il est également soluble dans la glycérine et l'alcool faible, mais insoluble dans l'alcool fort, l'éther et le chloroforme. C'est un corps défini, d'une combinaison parfaite et ne contenant pas d'iode libre. Il contient 16 gr. 50 pour 100 d'iode entièrement combiné à la peptone. Il n'est pas décomposé par les acides forts en solution étendue. Pour y déceler l'iode, il faut traiter sa solution par l'acide azotique ou le perchlorure de fer acide en présence d'un dissolvant de l'iode et l'on voit alors apparaître dans le verre à expérience, par agitation, la coloration violette propre à l'iode. Cette méthode, employée dans de certaines conditions, peut d'ailleurs servir au dosage de l'iode dans la peptone iodée.

Pour étudier la peptone iodée au laboratoire et pour son emploi thérapeutique chez l'homme, nous nous sommes servis d'une solution titrée dont 1 centimètre cube ou 25 gouttes correspond à 0 gr. 05 d'iode.

En injections intra-veineuses, chez le lapin, la peptone iodée ne se montre que faiblement *toxique* et nous avons pu injecter dans la veine de l'oreille de cet animal, et par

kilogramme d'animal, jusqu'à 1 gr. 75 du corps pur sans déterminer de phénomènes d'intoxication; or, 1 gr. 75 de peptone iodée renferme 0 gr. 30 environ d'iode. Ce résultat est à opposer à ceux que Böhm a obtenus chez le chien par injections intraveineuses d'iode dissous à la faveur du double ou du triple d'iodure de sodium; les animaux, par kilogramme, supportaient 0 gr. 02 à 0 gr. 05, mais succombaient lorsque la dose atteignait 0 gr. 04.

Administrée à l'homme par la voie buccale, la peptone iodée est vraisemblablement absorbée en nature, sans décomposition, car *in vitro* elle n'est point modifiée par le suc gastrique, la bile, ni le suc pancréatique.

Elle est bien tolérée par le tube digestif, du moins lorsqu'elle est ingérée au cours des repas et à doses thérapeutiques. Ce n'est que par exception que les malades éprouvent les signes d'une légère irritation gastrique.

Comme à la suite de l'ingestion des iodures, les malades se plaignent communément d'une sensation d'amertume dans la gorge; les autres signes de l'iodisme, coryza, conjonctivite, etc., n'apparaissent que rarement et seulement lorsque le remède est donné à fortes doses.

Les modifications apportées dans la nutrition par la peptone iodée auraient besoin d'être étudiées d'une façon complète. Disons que sous son action, nous avons constaté dans les urines une diminution de l'urée et de l'acide phosphorique.

L'*élimination* de l'iode, à la suite de l'administration de la peptone iodée, se fait comme après celle des iodures par des voies multiples : les reins en sont la glande d'excrétion principale. Nous n'avons pas étudié toutes les questions que soulève le problème de l'élimination de l'iode par l'urine consécutivement à l'absorption de la peptone iodée, mais seulement l'une d'entre elles : la proportion d'iode excrétée dans l'urine par rapport à la quantité ingérée. Chez un sujet sain ayant pris pendant dix jours de la peptone iodée, nous avons retrouvé dans l'urine 84 gr. 70 pour 100 de l'iode introduit dans le tube digestif. La même recherche ayant été faite dans les mêmes conditions, c'est-à-dire sur le même sujet, pendant le même temps, à doses d'iode égales, avec l'iodure de potassium, nous a donné des résultats sensiblement différents, à savoir un chiffre d'élimination correspondant à 62 gr. 85 pour 100 de l'iode ingéré.

Si l'élimination de l'iode par l'urine à la suite de la prise de la peptone iodée, comme à la suite de celle des iodures, commence presque instantanément, elle cesse de même très rapidement après la cessation de l'emploi du médicament et, dans l'expérience que nous venons de relater, l'urine ne contenait plus aucune trace d'iode trois jours après la fin de l'expérience.

Nous avons *prescrit* la peptone iodée à un très grand nombre de malades atteints d'affections justiciables de la médication iodurée ou iodée. Nous l'avons ordonnée dans

la syphilis, dans l'artério-selérose, la néphrite interstitielle et la myocardite scléreuse, dans les cirrhoses hépatiques, dans les bronchites subaiguës et chroniques, l'emphysème et l'asthme, dans les myélites chroniques, etc.

Nous administrons la solution de peptone iodée, dont nous avons donné la composition ci-dessus, titrée à 0 gr. 05 d'iode par centimètre cube, c'est-à-dire par 25 gouttes. Nous conseillons généralement d'en prendre le premier jour du traitement 15 gouttes réparties dans la boisson des 3 repas; ultérieurement, la dose est graduellement élevée de 6 à 15 gouttes par jour et portée ainsi à 100 gouttes environ; nous nous arrêtons le plus souvent à ce chiffre que nous dépassons cependant dans certains cas pour aller à 120, 150, 200 gouttes et au delà. Au bout de quatre à huit semaines, le remède est suspendu pour être repris de nouveau à mêmes doses, ou à doses plus fortes, s'il est nécessaire.

Comparée à l'iode métallique administré en teinture, la peptone iodée se montre préférable à cause de son innocuité pour l'estomac. Comparée aux iodures elle se montre préférable également, au moins dans certains cas, à cause de sa plus grande activité.

Certains faits de syphilis tertiaire gommeuse nous ont permis de juger de cette grande activité. Nous avons eu l'occasion de traiter des malades couverts de gommes à diverses phases de leur évolution ou atteints de lésions papulo-squameuses localisées, anciennes, chez lesquels l'administration de la peptone iodée en solution à la dose de 100 à 120 gouttes amenait une guérison remarquablement rapide. Or, à une semblable dose de peptone iodée correspondait seulement 0,20 à 0,25 d'iode, chiffre inférieur à celui qui exprime la teneur en iode de 1 gramme d'iodure de potassium.

Ce sont ces beaux résultats qui nous ont déterminés à porter ce nouveau remède à la connaissance des médecins.

CACODYLATE DE FER.

(N° 223.)

L'apparition de l'acide cacodylique en thérapeutique et son emploi sous forme de cacodylate de soude ont provoqué un grand nombre de recherches qui ont confirmé pleinement les résultats favorables obtenus tout d'abord par le professeur Gautier. Pourtant, dans le traitement des anémies, où il a été préconisé, il ne paraît pas avoir une action très supérieure à celle des autres composés arsenicaux; s'il peut amener une augmentation assez rapide et notable du nombre des globules rouges, il n'a nullement une action parallèle sur l'hémoglobine. Aussi n'est-il pas un agent curateur de l'anémie chlorotique.

Mais, si le fer reste « le spécifique de la chlorose », s'ensuit-il que la médication cacodylique ne puisse être employée et qu'il n'y ait pas lieu d'essayer de joindre les

effets de l'acide cacodylique sur la rénovation globulaire à ceux du fer sur l'hémoglobine? Le cacodylate de fer nous a paru susceptible d'avoir cette double action et c'est à ce point de vue, qu'avec la collaboration de Lereboullet, nous nous sommes livrés à une étude suivie de ses effets thérapeutiques dans la chlorose et les anémies de diverses natures.

Étant donné ce que l'on sait du cacodylate de soude et de la facile solubilité des cacodylates en général, il était, de plus, intéressant de rechercher si le cacodylate de fer ne serait pas, lui aussi, un sel facilement utilisable en injections hypodermiques, à l'inverse des préparations ferrugineuses actuellement employées.

Nous nous sommes servis pour ces essais, poursuivis depuis près de deux ans, de *cacodylate ferrique* contenant environ 45 pour 100 d'oxyde de fer et 32 pour 100 d'arsenic. Ce cacodylate est très soluble dans l'eau, dont la couleur varie avec la teneur en fer.

Sa *toxicité*, recherchée sur le cobaye, par injections hypodermiques, paraît peu élevée, mais réelle. C'est ainsi que 4 à 5 centimètres cubes d'une solution titrée à 5 centigrammes par centimètre cube, ne provoquaient parfois pas la mort, mais que celle-ci survenait sûrement à 6 centigrammes. La toxicité semble donc varier entre 30 et 40 centigrammes par kilogramme d'animal. Si l'on rapproche ces résultats de ce que l'on sait de la faible toxicité du cacodylate de soude et des sels de fer en général, on voit que le cacodylate de fer, sel peu toxique, paraît néanmoins avoir une toxicité supérieure à celle de ses composants.

Nous avons *employé* le cacodylate de fer, soit par la voie hypodermique, soit par la voie gastrique.

Les solutions dont nous nous sommes servis pour injections hypodermiques, après avoir vérifié leur innocuité chez l'animal, étaient, après stérilisation, renfermées dans des ampoules scellées. Il nous a fallu déterminer le taux auquel elles pouvaient être injectées sans déterminer d'accidents. Nous avons, dans ce but, expérimenté des solutions titrées à 3 centigrammes par centimètre cube, à 5 centigrammes, à 10 centigrammes. Nous avons dû rapidement abandonner la solution à 10 centigrammes, non qu'elle fût immédiatement douloureuse, mais parce qu'elle amenait à sa suite des nodules d'induration considérables, longtemps persistants et accompagnés de douleurs assez vives. La solution à 5 centigrammes par centimètre cube ne nous a donné que des nodules d'induration beaucoup moindres et moins fréquents; chez l'homme, elle était en général bien supportée; pourtant, chez la femme, elle a dû être souvent abandonnée en raison des plaintes de la malade. En revanche la solution à 3 centigrammes par centimètre cube a toujours été bien supportée et ne paraît qu'exceptionnellement avoir déterminé la production de petits nodules. C'est donc à elle que

nous croyons devoir nous arrêter comme étant celle qui est le plus facilement tolérée. Mais comme la dose de 5 centigrammes serait un peu faible, il convient de faire une injection de 2 à 5 centimètres cubes à la fois, ce qui n'amène pas de réaction locale plus marquée et permet d'injecter quotidiennement une dose suffisante.

Les *accidents locaux* nous ont paru à peu près nuls, à part les nodules d'induration signalés, qui rétrocèdent vite (sauf pour les injections fortes) et sont d'ailleurs inconstants, à part les douleurs très variables suivant les sujets et souvent à apparition tardive. Jamais il n'y a eu de suppuration, ni même de rougeur notable de la peau.

Les *accidents généraux* nous ont paru faire également défaut. Une seule fois, chez une chloro-anémique tuberculeuse, apyrétique depuis quelques jours, nous avons vu, le soir de l'injection, une forte poussée fébrile, mais analogue à celles qu'elle avait eues auparavant, et peut-être n'y a-t-il eu là qu'une simple coïncidence.

Quant aux *complications possibles du côté des reins*, signalées lors de l'emploi de préparations ferrugineuses en injections hypodermiques, nous les avons en vain cherchées presque chaque jour chez les malades soumis au traitement. Jamais nous n'avons vu l'albuminurie apparaître. Bien mieux, chez quelques malades, albuminuriques au moment du début du traitement, nous avons vu l'albuminurie rétrocéder ou disparaître.

Le cacodylate de fer nous semble donc, à la dose de 5 centigrammes par centimètre cube, un sel facilement injectable, bien toléré localement, réserve faite des nodules d'induration possibles et ne provoquant aucun accident général.

Chez certains malades, surtout en ville, les injections hypodermiques peuvent être difficilement pratiquées. Aussi avons-nous cherché si l'on pouvait administrer sans inconvénient le cacodylate de fer par voie gastrique.

Dans ce but, nous avons administré à la fin des deux principaux repas dans la boisson quelques gouttes de cacodylate de fer en solution aqueuse à diverses malades. Or, pris ainsi, le plus souvent, ce médicament, qui n'a ni odeur, ni saveur désagréable, n'a provoqué aucun accident notable. Dans quelques cas, la malade a accusé des douleurs stomacales, mais en général, elles n'étaient pas beaucoup plus vives que celles dont la malade souffrait à l'état normal. Quant à l'odeur d'ail si fréquemment accusée lors de l'ingestion de cacodylate de soude, nos malades ne s'en sont jamais plaintes spontanément et c'est à peine si parfois leur entourage aurait constaté une très légère odeur alliacée.

En tout cas, la voie digestive nous paraît pouvoir être employée: pas plus ici qu'avec les injections hypodermiques nous n'avons noté d'accidents du côté des reins, ni d'accidents généraux. Les doses employées ont été variables, mais ont atteint, sans inconvénients, 15, 20 et 25 centigrammes par jour. Toutefois la voie digestive nous paraît moins active que la voie hypodermique et dans tous les cas

où celle-ci pourra être mise en œuvre, c'est à elle qu'il faudra donner la préférence.

En résumé, chez un malade que l'on veut soumettre à cette médication, il faut autant que possible commencer par faire des injections hypodermiques à la dose de 3 centigrammes par centimètre cube et par jour, dose qu'on portera progressivement à 6 et 10 centigrammes par jour, ou plus si c'est nécessaire. Si la voie hypodermique est impossible, on emploiera la voie digestive, en ordonnant des gouttes de cacodylate de fer à doses croissantes, prises de préférence à la fin des repas et non en dehors de ceux-ci. La durée du traitement sera variable suivant les cas ; dans la plupart de nos faits, nous l'avons poursuivi pendant environ un mois.

Les faits que nous avons observés depuis deux ans ont montré que si le cacodylate de fer ne peut prétendre supplanter en *thérapeutique* les autres préparations martiales, du moins a-t-il une efficacité réelle et doit-il être préféré à celles-ci dans nombre de circonstances.

Dans la chlorose, le traitement par le cacodylate de fer a amené une amélioration réelle et relativement rapide. Certaines chloroses, de date ancienne, où il y avait diminution considérable du taux de l'hémoglobine et qui, souvent, avaient résisté aux traitements martiaux ordinaires, ont nettement rétrocédé sous l'influence du traitement, la richesse globulaire augmentant rapidement. Les cas de chlorose, où les troubles dyspeptiques sont marqués et parfois rendent difficile l'emploi du traitement martial sous ses formes ordinaires, peuvent être très favorablement influencés par l'emploi du cacodylate de fer en injections hypodermiques.

Dans les chloro-anémies de divers ordres cette médication paraît également indiquée, car il faut à la fois lutter contre l'affaiblissement de l'état général (d'où l'indication de la médication cacodylique) et permettre au sang (par la médication ferrugineuse) de refaire l'hémoglobine qui lui manque.

La chloro-anémie tuberculeuse a été très favorablement influencée par l'emploi du cacodylate de fer, lorsque les lésions tuberculeuses n'étaient pas trop avancées. La présence d'une albuminurie chronique n'est pas une contre-indication ; bien plus, nous avons, à diverses reprises, vu céder l'albuminurie au cours de la médication cacodylo-ferrique. Jamais, d'autre part, nous n'avons vu survenir chez nos malades, sous l'action du cacodylate de fer, ces poussées hémoptoïques, signalées comme contre-indication de la médication ferrugineuse.

Les anémies symptomatiques des néoplasmes viscéraux sont aussi, pour peu que l'état de cachexie des malades ne soit pas trop avancé, susceptibles d'être améliorées par le cacodylate de fer.

Enfin, au nombre des indications de ce nouveau produit, il convient de citer l'anémie pernicieuse progressive et les divers types de lymphadénie. Les bons résultats

que l'on tire, dans ces cas, de la médication cacodylique semblent devoir être plus favorables encore si à l'action de l'arsenic on joint celle du fer.

En résumé, le cacodylate de fer est un sel soluble qui peut être administré par la voie buccale et qui aussi peut être injecté sous la peau, sans qu'il y ait lieu de redouter des accidents rénaux Il a l'avantage d'associer heureusement aux effets de l'arsenic, sous sa forme organique d'acide cacodylique, le fer à l'état métallique, c'est-à-dire d'unir deux substances simultanément réclamées par divers états morbides où il convient à la fois de faciliter la genèse des hématies et leur parachèvement.

SULFONAL.

(N° 45 et *Thèse de Clerval*[1].)

Nous avons fait un grand nombre d'expériences sur le sulfonal, en vue de déterminer son action biologique et sa toxicité. Nous avons pu ainsi ajouter certaines notions à celles que divers observateurs, notamment Kast, nous avaient transmises.

C'est ainsi que, notamment, les effets thermiques de ce corps n'avaient pas été suffisamment étudiés; or, ils sont particulièrement intéressants.

L'action du sulfonal sur la température, du moins sur celle du cobaye, est très marquée, non seulement lorsqu'il est donné à doses toxiques ou subtoxiques, mais encore à faibles doses. Les *doses toxiques* amènent un abaissement progressif de la température centrale non précédé d'élévation (9 degrés et plus). Les *doses subtoxiques* déterminent tout d'abord un léger degré d'hyperthermie (quelques dixièmes de degré), suivie d'une dépréciation thermique considérable (jusqu'à 5 degrés). Les *doses faibles*, une élévation appréciable de la température (jusqu'à 1 degré), suivie d'un abaissement notable (jusqu'à 2 degrés). Les *doses minimes* enfin une simple élévation thermique légère (quelques dixièmes de degré), sans abaissement ultérieur. Dans un résumé schématique, l'on pourrait dire que les *fortes doses* provoquent d'emblée une hypothermie progressive; que les *doses intermédiaires* occasionnent une hyperthermie suivie d'hypothermie; que les *doses minimes* enfin déterminent une simple hyperthermie légère. Diverses substances, notamment les poisons urémiques et cholériques, ont un semblable effet sur la température : il ne serait pas sans intérêt d'en dresser la liste et de fixer la loi qui préside à l'action double et en sens contraire des poisons sur les centres thermiques.

Nous avons encore arrêté notre attention sur la question, importante dans l'espèce. de la solubilité du sulfonal dans l'eau modifiée par le suc gastrique en recourant d'une part à un chien à fistule, d'autre part à l'homme. On trouvera, tant dans notre travail,

1. Clerval. *Le sulfonal*. Thèse Doct., Paris, 1890.

que dans la thèse de M. Clerval, le détail de nos expériences : le taux de solubilité en question est d'environ 1 pour 100. Le sulfonal est un excellent hypnotique, mais souvent il échoue ou fait long feu parce qu'on en ignore le mode d'administration. La déduction pratique, qui découle de la notion ci-dessus est que, si l'on ne veut voir une partie du sulfonal rester indissoute dans l'estomac ou bien dissoute à l'introduction, se précipiter bientôt, il convient, avec une dose de 1 gramme de sulfonal, d'ingérer une quantité de liquide qui ne devra pas être inférieure à 200 grammes.

LÉCITHINE.

(N° 27 et *Thèse de Beauchamp*[1].)

Malgré les travaux de Danilewsky, Selensky, Serono, de MM. Desgrez et Alizaky, la lécithine n'avait pris aucune place en thérapeutique, lorsqu'à nouveau, avec Fournier, nous en avons repris l'étude.

Nous nous sommes servis d'une lécithine retirée du jaune d'œuf, se présentant sous la forme d'une poudre blanche, cristalline au microscope, fondant avant 100 degrés en se colorant, très soluble dans l'alcool fort, surtout à chaud, soluble dans l'éther, le chloroforme et la benzine, insoluble dans l'eau qui la gonfle considérablement et où elle se dédouble avec séparation de la choline.

Avant d'employer la lécithine chez l'homme, nous avons tenu à l'administrer à différents animaux par la voie gastrique et par la voie sous-cutanée et péritonéale, soit à fortes doses, soit à petites doses, mais d'une façon prolongée et cela principalement dans le but de déceler une *action nocive* possible.

Nos expériences peuvent être ainsi résumées :

1° Plusieurs cobayes et lapins, jeunes ou adultes, reçoivent sous la peau ou dans le péritoine des doses de lécithine variant de 1 à 3 grammes, en émulsion ou en solution alcoolique concentrée.

Aucun d'eux ne présente à aucun moment le moindre trouble; ils restent vifs, mangent normalement; tous, ils augmentent rapidement de poids.

La résorption de la lécithine en émulsion dans de l'eau salée se fait, il est vrai, très lentement, mais l'innocuité de cette substance est la même en solution alcoolique, qui se résorbe beaucoup plus rapidement.

2° Par la voie stomacale, nous avons donné à un cobaye, tous les cinq jours pendant un mois, 0 gr. 60 de lécithine: l'animal est resté vif, bien portant et a notablement augmenté de poids.

1. Beauchamp. *La lécithine*. Thèse Doct., Paris, en préparation.

3° La lécithine injectée pendant un mois à un mois et demi à faible dose (0 gr. 05. 0 gr. 10, en solution huileuse) tous les deux jours ne s'est montrée non plus nullement toxique. Cette substance nous a semblé au contraire avoir encore ici une action très nettement favorable sur l'état des animaux en expérience. Elle nous a paru aussi, comme Danilewsky l'avait observé, favoriser la croissance et le développement des jeunes animaux, des jeunes chiens en particulier.

Nous avons encore entrepris diverses autres recherches sur la lécithine. Ainsi nous nous sommes demandés si elle ne jouissait pas d'un pouvoir fixateur vis-à-vis de certaines substances toxiques. Nos premières expériences avec des poisons tels que la strychnine, le cyanure de potassium, etc., ont été négatives.

Nous étions pleinement autorisés par tous ces faits à employer la lécithine chez l'homme. Nous l'avons *administrée*, soit par la voie buccale, sous la forme pilulaire, soit en injections sous-cutanées, en solution huileuse. Bien que certains auteurs, Serono entre autres, aient nié l'action de la lécithine administrée par la voie digestive, elle nous a semblé néanmoins donner de bons résultats.

Les doses que nous avons prescrites variaient de 10 à 50 centigrammes par jour par la voie buccale; de 5 à 15 centigrammes tous les deux jours en injections sous cutanées.

Nous ne voulons que résumer ici d'une façon générale et sans entrer dans le détail des observations les résultats que nous avons obtenus.

1° Nous avons administré la lécithine à des tuberculeux présentant tous des lésions déjà avancées d'un ou des deux sommets.

Les résultats cliniquement constatables ont été les suivants : augmentation de l'appétit, reprise des forces, augmentation assez notable de poids (3 kil. 1/2 en un mois, chez un tuberculeux séjournant à l'hôpital depuis déjà quatre mois). Dans un cas, l'augmentation de poids s'est produite malgré l'existence d'un état fébrile assez intense (39 degrés le soir).

Les urines n'ont jamais présenté traces d'albumine. Dans deux cas où il existait de l'urobiline en quantité assez notable, celle-ci a disparu.

Parallèlement à toutes ces modifications, l'état général des malades nous a paru, au moins dans certains cas, sensiblement amélioré. Dans deux cas nous avons observé la diminution de la toux, de l'expectoration, de la quantité des bacilles contenus dans les crachats.

2° Nous avons employé la lécithine chez plusieurs neurasthéniques et dans diverses maladies organiques du système nerveux.

Il est très difficile ici d'apprécier les résultats obtenus, qu'ils soient ou non favorables. D'une façon générale, cependant, nous avons noté la reprise des forces, l'augmentation de l'appétit, l'amélioration notable de l'état général.

En résumé, par conséquent, la lécithine n'est pas plus nocive pour l'homme que pour l'animal et son emploi thérapeutique donne des espérances. Nous continuons d'ailleurs nos recherches dont les résultats seront consignés dans la thèse d'un de nos anciens élèves, actuellement interne des hôpitaux, M. Beauchamp.

BLEU DE MÉTHYLÈNE.

(*Thèse de Marbot*[1].)

Nous avons fait un certain nombre d'expériences sur le bleu de méthylène et nous l'avons essayé comme analgésique et comme antithermique dans de nombreux cas. Nous l'administrions communément à des doses allant de 0 gr. 10 à 0 gr. 50; exceptionnellement nous allions jusqu'à 0 gr. 75 et 1 gramme. De préférence il était donné par la voie buccale, en pilules ou en cachets; quelquefois par la voie rectale, en suppositoires; ou encore en injections.

Les résultats obtenus, consignés dans la thèse de M. Marbot, ne nous ont paru, ni par leur fidélité, ni par leur intensité, surpasser ou même égaler ceux que donnent d'autres substances; aussi avons-nous conseillé l'abandon de ce remède.

PRÉPARATION DES EXTRAITS ORGANIQUES EN GÉNÉRAL.

(N°s 174, 175.)

Nous avons été amenés, par nos études sur l'opothérapie hépatique, et à l'occasion du rapport dont nous étions chargés avec Carnot pour le IVe Congrès de médecine, à rechercher la valeur comparative des différents modes de préparation des extraits organiques et à indiquer quelques procédés nouveaux : ce faisant, nous nous sommes efforcés de codifier la pharmacologie de cette nouvelle thérapeutique.

Il résulte tout d'abord, de nos recherches expérimentales, que la récolte des organes à utiliser peut bénéficier de conditions physiologiques particulièrement favorables; pour chaque organe, l'espèce animale, l'âge, les conditions nutritives ont une grande importance : nous avons indiqué, par exemple, les avantages particuliers que peuvent offrir les organes de fœtus, d'animaux jeunes, d'animaux au régime lacté, en inanition, etc.

Chaque organe passant alternativement par des périodes de charge et d'évacuation, il y a intérêt à préciser expérimentalement le moment où il contient le maximum de principes actifs : par exemple, le pancréas devra être prélevé pendant les premières heures de la digestion : le foie ne sera prélevé qu'un peu plus tard.

1. Marbot. *Le bleu de méthylène en thérapeutique*. Thèse Doct., Paris, 1893.

Nous avons constaté de même qu'il y avait intérêt à préparer physiologiquement l'organe à utiliser, par une gymnastique graduelle qui en exalte les fonctions : c'est ainsi qu'on peut exalter la fonction glycogénique du foie par des injections croissantes de glucose et obtenir ainsi un extrait plus actif contre les glycosuries morbides.

Bien d'autres précautions physiologiques seraient, du reste, utiles pour augmenter le pouvoir des extraits d'organes, qui n'est si souvent méconnu que parce qu'il est souvent assez peu actif. La préparation proprement dite des extraits organiques est différente, suivant que l'on veut obtenir ou non des produits aseptiques.

Les méthodes de stérilisation employées, en dehors de la chaleur, sont, en effet, longues et pénibles. Nous avons indiqué une méthode nouvelle qui consiste à acidifier l'extrait par de l'acide chlorhydrique; toutes les manipulations étant finies, on neutralise par du carbonate de soude : l'antiseptique est ainsi transformé intégralement en chlorure de sodium inoffensif.

Généralement, l'extrait étant absorbé par la voie digestive, l'asepsie peut être moins rigoureuse.

On peut utiliser l'extrait complet, frais ou desséché, ou l'extrait partiel (aqueux, alcoolique, éthéré, glycériné, etc.). On peut également solubiliser les extraits par digestion pancréatique papaïnique, peptique, etc. Nous avons également étudié pour le foie la méthode préconisée par Baumann pour le corps thyroïde et isolé ainsi un principe, l'*hépatéine*. Nous avons indiqué minutieusement la préparation, les rendements et les résultats physiologiques obtenus avec ces différents extraits en prenant surtout pour exemple les extraits hépatiques.

Sans entrer dans le détail de ces expériences, nous conclurons en remarquant que la plupart des principes isolés (globulines, nucléo-albumines, hépatéine, etc.) ont, en partie, les propriétés de l'extrait complet, mais en partie seulement : tout agent chimique, même peu violent, détermine l'émiettement des propriétés de l'organe et l'on arrive à cette conclusion, peu encourageante, que les propriétés opothérapiques ne peuvent pas être, en l'état actuel, rattachées à une seule fonction chimique et que l'extrait non dissocié est encore le plus actif. Cette conclusion avait besoin d'être prouvée, expérimentalement aussi bien que cliniquement.

EXTRAIT GASTRIQUE.

(N° 225.)

Avec M. Chassevant, nous avons retiré de la muqueuse gastrique du porc un *extrait* qui se présente sous l'aspect d'une poudre blanc jaunâtre, sans odeur appréciable, sans saveur désagréable, d'une conservation pour ainsi dire indéfinie.

Ce produit renferme non seulement la *pepsine*, mais encore la *caséase* et les autres

substances des glandes stomacales que l'analyse englobe sous la désignation de *matières extractives*.

L'activité protéolytique en est notable *in vitro*; l'essai, pratiqué conformément aux prescriptions du Codex, montre qu'il est dix fois plus énergique que la pepsine amylacée officinale : à la dose d'un gramme il peptonise 200 grammes d'albumine.

Par la méthode de Mett, on peut reconnaître qu'un gramme de cet extrait correspond à 50 centimètres cubes de suc stomacal humain.

D'autre part, l'activité coagulante pour le lait de 1 gramme d'extrait gastrique est également la même que celle de 50 centimétres cubes de suc stomacal neutralisé.

L'emploi thérapeutique de l'extrait gastrique est, d'une façon précise, déterminé par l'analyse chimique du suc stomacal.

Nous avons fait connaître la nouvelle classification des dyspepsies que nous avons proposée, fondée sur le dosage simultané des deux éléments fondamentaux du suc stomacal, la pepsine et l'acide chlorhydrique, et nous avons montré que tous les cas rentrent dans l'une ou l'autre des neuf catégories chimiques que nous avons établies. L'administration de l'extrait gastrique est indiquée dans trois de ces catégories qui sont :

1° L'hypopepsie avec hyperchlorhydrie;

2° L'hypopepsie avec chlorhydrie normale;

3° L'hypopepsie avec hypochlorhydrie.

L'extrait gastrique sera ingéré au milieu du repas, à la dose de 1 ou 2 grammes, sous forme de cachets; le médicament permettra de digérer de 200 à 400 grammes d'albuminoïde.

Il est probable, d'ailleurs, que l'extrait gastrique n'amène pas seulement dans l'estomac, comme *in vitro*, une digestion artificielle. Ce que nous savons de l'action thérapeutique des extraits organiques nous indique que, si l'opothérapie est capable de suppléer directement, dans certains cas, aux sécrétions défaillantes ou perturbées, elle agit, souvent aussi, en excitant le fonctionnement normal des glandes subsistantes; l'opothérapie gastrique offre vraisemblablement les mêmes particularités.

S'il en est ainsi, l'extrait gastrique, même introduit dans l'organisme par une autre voie que la buccale, par la voie rectale par exemple, en suppositoires, doit être capable de relever le chimisme stomacal. Le fait sera facile à vérifier.

Nous savons, en outre, qu'à côté des sécrétions externes, les glandes possèdent une sécrétion interne dont l'importance est souvent considérable. Il est rationnel d'admettre que les glandes stomacales ne font pas exception à la règle et déversent dans la circulation des produits dont la suppression n'est peut-être pas étrangère à la genèse de divers troubles rencontrés chez les dyspeptiques. Nous sommes ici dans le champ des hypothèses; mais n'en est-il pas ainsi encore trop souvent en médecine? Eh

bien, si les glandes stomacales possèdent une pareille sécrétion interne, mieux que la pepsine ou toute autre substance, l'extrait gastrique est selon toute probabilité capable de la rétablir ou d'y suppléer.

Enfin, l'action de l'extrait gastrique ne se limite peut-être pas à la suppléance de la sécrétion stomacale externe et interne ou à l'excitation sécrétoire des glandes stomacales, peut-être peut-elle aller jusqu'à favoriser la régénération glandulaire, mais nous ne possédons encore aucune donnée expérimentale sur ce point.

Les considérations que nous venons de présenter nous dispenseront d'insister sur les dissemblances de l'extrait gastrique et de la pepsine; elles se résument en une courte proposition : l'extrait a une action à la fois plus large et plus forte.

Quant à la comparaison que l'on pourrait être amené à faire entre le suc gastrique de M. Frémont et l'extrait gastrique, elle est indubitablement toute à l'avantage de ce dernier, en raison de sa préparation facile et peu dispendieuse, de sa conservation aisée et indéfinie, de son ingestion sans répugnance, enfin de son activité très grande.

EXTRAIT INTESTINAL.

(Nos 174, 175.)

Nous n'avons écrit que quelques lignes sur cet extrait que cependant nous avons souvent employé.

Nous l'administrons au début de chaque grand repas, à la dose de 0,25, 0,50 à 1 gramme, en capsules de 0,25. Comme l'extrait pancréatique, l'extrait intestinal doit être enveloppé dans des capsules qui en empêchent la digestion au niveau de l'estomac.

A doses thérapeutiques, nous n'avons observé d'autre effet physiologique chez les individus sains qu'un effet laxatif léger.

Nous avons surtout conseillé l'extrait intestinal dans l'entérite muco-membraneuse avec constipation où il nous a donné de bons résultats. Nous l'avons prescrit aussi dans diverses affections intestinales, avec constipation ou diarrhée.

EXTRAIT HÉPATIQUE.

(Nos 107, 108, 109, 110, 125, 126, 127, 143, 144, 174, 175, 224 et *Thèses de Lamoureux*[1] et *Berthe*[2].)

Le foie, physiologiquement, est un des organes les plus actifs de l'économie. Ses fonctions sont multiples et l'on en découvre chaque jour de nouvelles; il fournit, de plus, le premier exemple connu de sécrétion interne, et Claude Bernard avait déjà

1. Lamoureux. *De l'opothérapie hépatique dans le diabète sucré*. Thèse Doct., Paris, 1898.
2. Berthe. *Traitement des hémoptysies tuberculeuses par l'opothérapie hépatique.* Thèse Doct., Paris, 1898.

baptisé de ce nom sa fonction glycogénique. Il semble donc *a priori* que l'opothérapie hépatique soit appelée à un grand avenir.

La série des travaux que nous avons publiés avec Carnot et M. Choay, depuis 1896, a fixé, de manière aussi précise que possible, le mode de préparation des extraits hépatiques, leur action expérimentale *in vitro* et *in vivo*, sur chacune des fonctions du foie; elle a montré enfin les résultats que l'on est en droit d'en attendre cliniquement au point de vue du diagnostic (*opodiagnostic*) et surtout du traitement.

Modes d'administration des extraits hépatiques et préparation. — Au début de nos recherches, nous administrions le foie frais, de veau ou de préférence de porc: 100 grammes étaient finement hachés et mis à macérer dans du bouillon ordinaire, au bain-marie à 38 degrés pendant 30 minutes; le bouillon était passé à l'étamine et bu à jeun un quart d'heure avant le repas. Tantôt le bouillon de foie était pris une fois par jour, tantôt deux : la dose de foie était alors ramenée à 50 ou 60 grammes. Les *cures* de foie étaient continuées pendant 1 à 3 semaines et renouvelées s'il y avait lieu. Quelquefois il était nécessaire — notamment en présence du dégoût du malade — de recourir à la voie rectale; le bouillon était alors remplacé par de l'eau.

Nous nous sommes vite efforcés de substituer à ces macérations de foie frais l'emploi de poudres et d'extraits divers sur le mode de préparation desquels nous devons donner quelques indications.

Poudres de foie. — Elles ont été obtenues :

1° Par dessiccation dans le vide à la température de 20 à 25 degrés;

2° Par dessiccation à l'étuve à la température de 50 degrés.

Les premières méritent la préférence; elles représentent de 15 à 17 pour 100 du poids des foies frais.

Extraits aqueux. — En vue de constater les modifications résultant de l'action de l'air et de la chaleur, on a préparé :

1° Un extrait concentré à l'air libre et à la température du bain-marie;

2° Un extrait concentré dans le vide à la température de 25 à 30 degrés.

Dans les deux cas, on a soumis les foies pulpés à deux macérations successives dans de l'eau additionnée de chloroforme et les liqueurs filtrées ont été partiellement concentrées : les produits sirupeux ainsi obtenus ont enfin été repris par l'eau, puis les nouvelles liqueurs, après filtration, ont été amenées à consistance extractive. Ces extraits représentent 6 à 7 pour 100 du poids des foies frais : le premier est très coloré, le second l'est moins et il est beaucoup plus riche en albuminoïdes solubles. L'alcool les précipite abondamment.

Extraits alcooliques. — Ils résultent de l'action dissolvante d'alcools, à divers titres, soit sur les foies frais, soit sur la poudre de foie préparée dans le vide, à basse température.

A. *Extrait alcoolique de foies frais.* — Les foies pulpés sont mis à macérer une première fois dans leur poids d'alcool à 95 degrés, ce qui donne une liqueur assez colorée, relativement chargée, de densité : 0,906. Le titre alcoolique de cette première liqueur a été considérablement appauvri par l'eau contenue normalement dans les foies.

Une seconde macération, avec la même quantité d'alcool à 95 degrés, donne une liqueur à peine colorée, peu chargée en matériaux solubles, de densité : 0,840 et gardant sensiblement le même titre alcoolique. Cette seconde liqueur versée dans la première y détermine un précipité : le mélange est distillé pour éliminer l'alcool; il reste un liquide qui mousse abondamment et dans lequel se sépare bientôt un coagulum. Plus tard, en poursuivant la concentration, le liquide abandonne lui-même un résidu granuleux.

On constate que le coagulum de l'extrait se dissout difficilement dans l'eau, tandis que la portion granuleuse s'y dissout avec facilité. La chaleur ne trouble pas cette solution, sauf en présence d'acide acétique; dans ce cas, le précipité se redissout dans l'ammoniaque.

En opérant dans les conditions ci-dessus décrites, on obtient, après mélange intime des deux

parties extractives, un rendement d'environ 5 pour 100 du poids des foies. Comme on voit, le titre alcoolique influe notablement sur la nature des principes solubles : c'est pour mieux établir cette influence qu'ont été faits les essais suivants, en prenant pour point de départ la poudre de foie.

B. *Extraits alcooliques de poudre de foie.* — 1° Avec l'alcool à 60 degrés employé par macération, dans les proportions de deux parties d'alcool pour une partie de poudre, on a obtenu 14 pour 100 d'extrait.

2° Une autre portion de poudre a subi le traitement méthodique ci-après :

a) Avec l'alcool à 95 degrés, employé par macération dans les proportions d'une partie d'alcool pour une partie de poudre, on a obtenu 8 pour 100 d'un extrait jaune clair contenant de nombreuses lamelles cristallines.

b) Après action de l'alcool à 95 degrés, le résidu de poudre a été épuisé par l'alcool à 86 degrés bouillant : la liqueur filtrée bouillante abandonne par refroidissement un précipité qui se dissout dans l'eau, mais qui est incomplètement soluble dans l'alcool à 95 degrés; ce précipité donne la réaction de Pettenkoffer. Son poids représente 0,92 pour 100 de celui de la poudre. La liqueur alcoolique, débarrassée de ce produit, fournit l'extrait alcoolique correspondant; le rendement atteint environ 16 pour 100.

c) Enfin la poudre épuisée une première fois par l'alcool à 95 degrés, une seconde fois par l'alcool à 86 degrés est traitée par l'eau bouillante qui donne ainsi l'extrait aqueux correspondant, soit 10 pour 100.

En résumé, cette seconde série d'opérations permet d'essayer successivement :

a) Extrait alcoolique fait avec l'alcool à 95 degrés;
b) Extrait alcoolique fait avec l'alcool à 86 degrés;
c) Extrait aqueux;
d) Poudre formant le résidu des traitements ci-dessus.

Extrait glycériné. — Les foies pulpés sont mis à macérer deux fois dans de l'eau glycérinée et légèrement chloroformée, puis les liqueurs filtrées sont concentrées dans le vide vers 30 degrés; avec une proportion de glycérine correspondant à 14 pour 100 du poids des foies, on a obtenu 17 pour 100 d'extrait.

Celui-ci, en solution aqueuse concentrée, se trouble par la chaleur et par l'alcool; mais l'addition préalable d'acide acétique empêche la chaleur de troubler la solution.

Extrait pepsique. — Les foies pulpés sont mis à digérer vers 40 degrés dans de l'eau acidulée par HCl et additionnée de pepsine; après digestion, les liqueurs sont portées à l'ébullition, neutralisées, filtrées et concentrées dans le vide.

Le rendement en extrait a varié de 6 à 8 pour 100 avec la durée de la digestion; chaque extrait accuse les caractères des albumoses.

Extraits salés. — Ces extraits, au nombre de 4, ont été préparés en faisant macérer les foies dans des solutions aqueuses de NaCl à différents titres, puis filtrant et concentrant les liqueurs dans le vide, à 25-30 degrés.

C'est ainsi qu'ont été obtenus les extraits suivants :

1°	Avec NaCl à	4	grammes par litre	et à	5 0/0	du poids des foies frais.
2°	—	8	—	—	10 0/0	—
3°	—	10	—	—	5 0/0	—
4°	—	100	—	—	20 0/0	—

Le dernier de ces extraits a été privé de la majeure partie de NaCl par dialyse. Il donne très nettement les caractères des globulines. Les rendements, déduction faite de NaCl, ont varié de 5 à 8 pour 100.

Extrait alcalin. — Dans le but d'obtenir des extraits contenant des nucléo-albumines, les foies ayant subi le traitement au chlorure de sodium à 10 pour 100 ont été repris par une solution aqueuse de car-

bonate de soude à 5 pour 100. L'extrait préparé dans ces conditions précipite par l'acide acétique. Il correspond à environ 10 pour 100 du poids des foies.

Produits préparés par la méthode de Baumann. — En appliquant aux foies le procédé indiqué par Baumann pour la préparation de la thyroïodine, l'on a séparé :

1° Une matière protéique (que l'on pourrait appeler *hépatéine*) insoluble dans l'eau, la glycérine, l'huile, l'éther, les solutions de chlorure de sodium et de carbonate de soude; soluble dans l'alcool, peu à froid, mais surtout à chaud, soluble également dans les alcalis d'où les acides la précipitent. L'acide carbonique ne la déplace pas de ses solutions alcalines. Le rendement est d'environ 1 pour 100 des foies frais.

2° Des matières grasses, avec leurs produits de saponification. Ces graisses, insolubles dans l'eau, incomplètement solubles dans les liqueurs alcalines, se dissolvent dans l'alcool, l'éther, l'huile et la glycérine. Le rendement est un peu inférieur à 5 pour 100.

3° Un extrait obtenu par concentration des eaux mères neutralisées et dialysées. Cet extrait donne une solution aqueuse qui précipite par les réactifs des alcaloïdes. Le rendement atteint environ 6 pour 100.

Nos études cliniques et expérimentales nous ont amenés à donner la préférence, entre ces diverses préparations, à l'*extrait aqueux total* que nous administrons à la dose quotidienne de 12 grammes, soit par la voie buccale, soit par la voie rectale, par eures d'une, deux ou trois semaines.

Par la voie buccale, l'extrait aqueux est pris en général très aisément dans du bouillon ordinaire dont la température ne doit pas dépasser 38 degrés, soit en une fois, avant le déjeuner, soit en deux fois, avant le déjeuner et le dîner.

Par la voie rectale, il peut être pris en lavements ou en suppositoires. Quand nous avons recours à ceux-ci, nous avons l'habitude de recommander aux malades de les utiliser mi-partie une heure avant le déjeuner, mi-partie une heure avant le dîner, en demeurant allongés jusqu'au repas.

Étude expérimentale des extraits hépatiques. — Nous avons cherché d'abord à altérer profondément le foie et à suppléer à l'insuffisance du foie, ainsi provoquée, par l'opothérapie hépatique.

Sur la grenouille, nous avons réalisé l'ablation complète du foie. Nous avons fait deux lots de grenouilles, toutes déshépatisées : un de ces lots a reçu, dans la cavité péritonéale, un ou deux foies de grenouille. Nous avons comparé la survie des deux lots, sans tenir compte des morts hâtives survenues avant le 15e jour.

Les grenouilles, simplement déshépatisées le 4 décembre 1895, sont mortes entre le 20 et le 24 décembre. Les grenouilles déshépatisées, mais ayant reçu, dans le péritoine, un ou deux foies, ont eu une survie qui a été de plusieurs jours; la dernière n'est morte qu'au bout de trente jours. Par contre, celles qui avaient reçu trois foies dans le péritoine sont mortes les premières.

Sur le lapin, nous n'avons obtenu que d'assez médiocres résultats.

Nous avons fait des résections de foie; mais, si elles sont trop étendues, on a des troubles circulatoires; si elles sont moindres, aucun symptôme n'est appréciable. De plus, la régénération paraît se faire très vite : un moineau à qui il ne restait qu'une parcelle de tissu hépatique a survécu et régénéré son foie en trois mois. On ne connaît donc jamais exactement les conditions de l'expérience.

L'intoxication par huile phosphorée, que nous avons employée, lèse le foie surtout, mais aussi les autres organes.

L'action favorable de l'opothérapie hépatique s'exerce en particulier sur chacune des fonctions du foie, et nous l'avons analysée spécialement pour chacune d'entre elles.

Fonction biliaire. — L'influence des extraits hépatiques sur la fonction biliaire a pu être étudiée *in vitro* et *in vivo.*

In vitro, si l'on mélange (Anthen, Kallmeyer, Klein, Hoffmann) avec du sang un fragment de foie broyé et transformé en une bouillie sans éléments cellulaires reconnaissables, on voit se produire, aux dépens de l'hémoglobine et du sérum, non seulement des pigments, mais aussi des sels biliaires. Ces phénomènes n'ont lieu qu'en présence d'hydrates de carbone (glycogène et glycose). L'hémoglobine donne un pigment « pigment hépatique » qui ne diffère du pigment biliaire qu'en ce qu'il ne donne pas la réaction de Gmelin.

In vivo, l'injection d'extraits hépatiques à des animaux (chiens, lapins) nous a paru accélérer légèrement la sécrétion biliaire. De même les lavements de foie nous ont semblé augmenter cette sécrétion chez une femme opérée (cholécystostomie) et conservant une fistule biliaire cutanée.

Cette action est relativement faible. Elle paraît due en grande partie aux éléments de la bile déjà contenus dans l'extrait, comme nous nous en sommes assurés (réaction de Pettenkoffer). On sait, en effet, que la *bile est un bon cholagogue* et les sels biliaires également. L'action de l'extrait de foie sur la sécrétion biliaire se fait donc surtout par l'intermédiaire de ces corps. Il y a là une différenciation physiologique des propriétés de l'extrait total dont nous devons profiter. On doit donc, pour agir sur la fonction biliaire, se servir non de l'extrait total mais de la bile. C'est un remède que l'on trouve, du reste, en honneur dans les vieilles pharmacopées et dont l'usage se perpétue encore aujourd'hui. C'est une des vieilles et des meilleures utilisations de l'opothérapie hépatique.

Fonction uréopoiétique. — Comme depuis longtemps en physiologie et en clinique, cette fonction est nettement influencée par l'extrait hépatique.

In vitro, l'action uréopoiétique se transmet aux extraits hépatiques comme l'ont montré les recherches de Stolnikow, celles du professeur Charles Richet et de M. Chassevant qui ont réalisé la production de l'urée au moyen d'extraits hépatiques filtrés. Il s'agit là sans doute d'un ferment spécial.

In vivo, la question est depuis longtemps résolue, quant au fait même de la production d'urée par le foie.

Chez l'homme, l'injection ou l'ingestion d'extraits hépatiques augmente, le plus souvent, la proportion d'urée excrétée. Dans un de nos cas, par exemple, l'urée, qui oscillait de 22 à 28 grammes par jour, passe, après ingestion d'extraits hépatiques et avec la même quantité d'urine, à 32, puis à 38 grammes par vingt-quatre heures. Dans un autre cas, nous avons relevé, en dix jours, une progression de l'urée allant

de 15 grammes à 20, puis 29, enfin 36 grammes. Dans un troisième cas, la quantité d'urée monte de 35 à 47 grammes. Il s'agissait, généralement, de diabétiques. Ce phénomène a parfois manqué. Mairet et Vires ont également étudié, chez six sujets sains, l'action de l'extrait glycériné de foie. Ils ont noté tantôt une augmentation, tantôt une diminution d'urine : l'action diurétique n'est donc pas constante; mais l'urée est augmentée dans tous les cas. Cette action est, du reste, temporaire et ne dure que pendant la période du traitement.

Pour l'acide urique, la question est moins certaine. Mais les recherches de Minkowski, de Cloetta, Stokvis, Meissner montrent le rôle du foie dans sa production. Sous l'influence de l'opothérapie hépatique, nous avons noté une élimination un peu plus considérable d'acide urique (324 milligrammes au lieu de 225 par litre dans un cas). D'autre part, ce traitement nous a donné, dans la goutte, quelques résultats.

Action coagulante et anticoagulante du foie. — Elle peut être également étudiée, d'une part *in vitro*, d'autre part *in vivo*.

Sous l'influence des travaux de Fano, Contejan, Gley, etc., on localise au foie la production d'une substance anticoagulante provoquée par injection de peptones, de sérum d'anguille, de venins et de toxines. Directement *in vitro*, Dastre a mentionné l'incoagulabilité du sang, mélangé à des extraits papaïniques chauffés de foie.

L'action coagulante des extraits de foie nous a, d'autre part, paru évidente dès nos premières expériences. Beaucoup de nos animaux mouraient, en effet, après injection veineuse d'extrait, par coagulation intra-vasculaire. *In vitro*. nous avons vu, de même, le temps de coagulation du sang raccourci, lorsqu'on le recevait dans l'extrait hépatique.

Un des faits les plus nets que nous ayons observés concernait un cas de purpura hemorragica chez un tuberculeux ; dans ce cas le sang recueilli en pleine crise ne se coagulait que très lentement, la coagulation revêtait le type plasmatique; deux jours après, au lendemain de la crise, le sang se coagulait au bout de dix minutes, mais le caillot était irrétractile. Or, à ce deuxième examen, nous avons recueilli comparativement du sang dans quelques gouttes d'eau saturée d'extrait de foie. La coagulation y fut immédiate, le sérum commença à transsuder au bout d'une demi-heure, et, le lendemain, la rétraction était normale. Nous avons obtenu le même résultat avec la poudre même d'extrait de foie.

In vivo, l'opothérapie hépatique a une action antihémorragique assez nette et on peut utiliser cette action, non seulement contre les hémorragies si fréquentes qui surviennent au cours des maladies du foie mais aussi contre les hémoptysies des tuberculeux et contre les hémorragies les plus diverses.

Action antitoxique. — *In vitro*, lorsqu'on broie tel ou tel poison avec le tissu hépatique, on en diminue la toxicité (Schiff, Hegar, Roger).

In vivo, l'injection dans la veine porte donne un coefficient toxique moindre que l'injection veineuse périphérique.

Cette propriété est transmissible à l'extrait. Malheureusement, il faut un contact direct du poison et de l'extrait. Si on les injecte séparément, on n'obtient aucun résultat. Tels sont du moins les conclusions auxquelles nous sommes arrivés pour la strychnine, le phosphore, les toxines diphtérique et tétanique et les injections d'urine. Jusqu'à présent donc, cette propriété n'est pas utilisable.

Action glycogénique. — Cette action, bien connue depuis les magnifiques travaux de Claude Bernard, est-elle liée à la vie même de la cellule hépatique ; est-ce, au contraire, une action diastasique, transmissible à l'extrait ?

Jusqu'à présent, toutes les tentatives faites, depuis Cl. Bernard, pour obtenir, *in vitro*, la transformation du sucre en glycogène par l'intermédiaire du foie, ont échoué.

In vivo, par contre, le problème paraît résolu, malgré les très sérieuses critiques de Pavy et de Seegen sur les transformations possibles du glycogène en sucre.

C'est ainsi que le jeûne suffit à *un animal* pour transformer son glycogène en sucre. Inversement, après épuisement du glycogène, il suffit d'une injection de glucose pour le faire réapparaître dans les cellules hépatiques.

Certaines substances provoquent et favorisent cette transformation : c'est ainsi que la glycérine, le bicarbonate de soude, l'antipyrine augmentent la quantité de glycogène accumulée dans le foie. Nous pensons que l'extrait hépatique agit, en partie, d'après ce mécanisme.

Cette opinion est basée sur des expériences très nombreuses qui nous ont permis de fixer de manière assez exacte l'influence des extraits hépatiques sur les échanges hydrocarbonés. Nous possédions en effet une technique suffisamment précise pour nous permettre de comparer numériquement les résultats obtenus. Cette technique consiste essentiellement à injecter dans les veines du lapin, avec une vitesse donnée, une quantité donnée de glucose et à mesurer la quantité de glucose éliminée par l'urine. On connaît ainsi le *coefficient d'utilisation*. Nous nous sommes assurés, au préalable, par de nombreuses expériences de l'exactitude et de la fixité de la méthode, entre des limites données et nous avons déterminé les principales influences agissant sur l'utilisation plus ou moins grande du sucre.

Lorsqu'on suit la même technique, après injection ou ingestion d'extrait hépatique, on voit que l'élimination est sensiblement moindre et que, par là même, le coefficient d'utilisation est notablement relevé.

En effet, le rapport de la partie conservée du sucre total absorbé est en moyenne de 55 à 60 pour 100, avec des variations individuelles assez considérables. Le rapport d'élimination est donc de 40 à 45 pour 100. Après absorption d'extrait hépatique, ce

rapport d'élimination est abaissé très sensiblement. C'est ainsi que dans quelques-unes de nos expériences, il s'est, après injection intra-veineuse, abaissé à 17, 36, 16, 22, 6, 24, 9. 2, 10 pour 100. Après ingestion, l'effet est en général moins marqué, mais, très manifeste encore, le rapport s'abaisse à 20, 39, 21, 32. 11. 8, 45, 22. 32, 8, 34.5, 23, 12, 6, 30. 9 pour 100.

Parmi ces chiffres, les uns concernent des extraits crus, d'autres des extraits cuits; les uns des extraits frais, d'autres des extraits desséchés ou conservés; les uns des extraits aqueux, d'autres des extraits alcooliques, peptiques, papaïniques. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le foie frais, puis avec l'extrait du foie total. L'association des extraits hépatique et pancréatique nous a donné un rapport d'utilisation de 94 pour 100, un rapport d'élimination de 6 pour 100.

L'organisme offre donc, après opothérapie hépatique, une capacité plus grande pour le sucre.

Chez l'homme, nous avons étudié le même phénomène, en provoquant la *glycosurie alimentaire*, avec ou sans ingestion antérieure du foie. L'élimination du sucre, dans des expériences comparatives faites chez un même sujet, a été, après ingestion antérieure de foie, plus tardive, a duré moins longtemps, enfin la quantité de glucose éliminée a été moins considérable (1/2 à 1/3 en moins). L'absorption du foie par voie rectale s'est montrée un peu plus active que par voie stomacale; peut-être le principe actif est-il altéré par les sécrétions gastro-intestinales.

Enfin nous avons étudié les modifications que l'extrait hépatique fait subir aux *glycosuries toxiques* et *nerveuses*. A deux lapins de même poids, nous avons injecté, sous la peau, 9 centigrammes de phloridzine; l'un d'eux avait reçu préalablement, par la voie intra-veineuse, 12 centimètres cubes d'extrait aqueux de foie de porc. Or, l'animal ainsi traité n'a éliminé, dans les vingt-quatre heures suivantes que 62 centigrammes de glycose, tandis que le témoin en rendait 1 gr. 66.

A deux lapins de même poids également nous avons pratiqué la piqûre du plancher du quatrième ventricule, après avoir injecté dans les veines de l'un 12 centimètres cubes d'extrait de foie. Ce dernier n'a pas offert de glycosurie, tandis que l'autre, dans les vingt-quatre heures suivantes, éliminait 25 centigrammes de glycose.

Ces expériences, dont nous ne voulons d'ailleurs tirer aucune conclusion générale, sont en concordance avec les précédentes et tout cet ensemble de recherches expérimentales, dont on trouvera le détail dans nos notes successives à la Société de biologie et dans la thèse de notre élève Lamoureux, prouve à l'évidence l'action de l'extrait hépatique sur les glycosuries provoquées.

Ainsi, l'analyse expérimentale montre une action très nette de l'extrait hépatique sur les diverses fonctions du foie. Mais si l'on veut aller plus loin et chercher à isoler, physiquement ou chimiquement, les substances véritablement actives, on assiste à l'*émiettement* progressif des propriétés de l'extrait. L'isolement des globulines, des

nucléo-albumines, de l'*hépatéine* préparée suivant la méthode de Baumann, aboutit à des résultats partiels qui ne sont jamais aussi complets que ceux obtenus avec l'extrait total. Nous devons donc, jusqu'à nouvel ordre, utiliser l'extrait total, comme on utilise encore le sérum antitoxique total ou la macération de digitale.

Cette étude expérimentale nous a menés à une autre conclusion concernant le mode d'action des extraits hépatiques. Nous nous étions tout d'abord demandés, en raison des résultats obtenus par l'expérimentation *in vitro*, s'il ne s'agissait pas d'une action diastasique propre ; mais il n'en est rien, tout au moins pour l'action glycogénique. L'extrait hépatique n'agit, d'après nos expériences, que par l'intermédiaire de la cellule hépatique ; c'est sur elle seule que s'exerce son influence, et, d'ailleurs, cette action a besoin, pour se manifester, de l'intégrité de la cellule hépatique. L'opothérapie n'agit avec efficacité que si les cellules du foie peuvent être impressionnées et réagir à l'excitant que constitue l'extrait. L'action spécifique des extraits sur un organe n'est donc que l'exaltation des fonctions normales de cet organe. C'est à une conclusion identique que mènent d'ailleurs les résultats de l'observation clinique.

Emploi thérapeutique des extraits hépatiques. — L'opothérapie hépatique peut être utilisée d'une part dans les maladies propres du foie, d'autre part dans les maladies multiples dont les rapports avec le foie sont encore vagues, mal précisés et qui paraissent liées à un fonctionnement hépatique imparfait ; ces maladies sont en partie les mêmes que celles groupées sous le nom de maladies par ralentissement de la nutrition. Enfin, on peut utiliser telle propriété des extraits hépatiques contre tel ou tel symptôme.

Maladies propres du foie. — Elles paraissent impressionnées d'une façon favorable par l'opothérapie hépatique. Mais on ne doit s'attaquer ni aux déchéances suraiguës, ni aux lésions anciennes et avancées. La glande doit pouvoir réagir à l'*excitant spécifique* que constitue l'extrait à son égard. De même, un myocarde trop malade ne réagit plus à la digitale.

Nous avons obtenu d'assez nombreux succès dans les maladies graves du foie. Dans deux cas de cirrhose avec troubles cérébraux, ceux-ci disparurent rapidement. Dans un cas d'ictère grave, au cours d'une cirrhose alcoolique, l'hépatéine conjura une première fois la crise ; mais une nouvelle atteinte, survenue à l'occasion d'une grippe, après cessation du foie, emporta la malade un mois après. Chez une femme cirrhotique, entrée dans un état désespéré, avec le diagnostic d'ailleurs erroné de cancer du foie, l'ascite, l'ictère, l'état hémorragique, l'œdème des jambes, etc., disparurent rapidement. Lorsque cette malade, qui conserva par la suite un gros foie scléreux, cessait les extraits, l'ictère et les hémorragies récidivaient. Dans un autre cas de cirrhose atrophique avec ascite, l'extrait permit d'espacer les ponctions. Mais il est à côté de ces faits, dont nous pourrions allonger beaucoup la liste, bon nombre de cas de cirrhoses de Laënnec avancées et d'autres maladies graves du foie, où l'hépatothérapie échoue.

Ce sont surtout les cas de *petite insuffisance hépatique*, qu'on observe au début des maladies du foie qui sont justiciables de l'opothérapie hépatique. Sous son action, on est frappé de voir céder, très rapidement, les signes de l'insuffisance hépatique : dans certains cas, l'indicanurie cessa pour réapparaître après suspensions du traitement; dans d'autres, la quantité d'urée, inférieure à la normale, augmenta brusquement sous l'influence du traitement ; dans d'autres, l'urobilinurie disparut; dans d'autres enfin, les glycosuries alimentaire et expérimentale ne parurent plus. En pareil cas, il est de règle de voir survenir une amélioration très nette des symptômes et de l'état général. Il s'agit donc là d'un traitement efficace et utile.

Diabète sucré. — Parmi les maladies dites par ralentissement de la nutrition, bon nombre semblent avoir rapport avec des troubles hépatiques et l'efficacité de l'opothérapie hépatique peut en être une preuve indirecte. C'est ainsi que la *goutte* nous a paru quelquefois bénéficier de la nouvelle thérapeutique, que celle-ci fut très efficace également dans divers affections cutanées (*eczema*, *vitiligo*), mais c'est surtout dans le diabète sucré que nous l'avons employée.

Il est hors de conteste, d'après nos recherches, comme d'aprés celles des différents auteurs qui ont bien voulu les répéter, que *l'extrait hépatique agit souvent avec énergie sur la quantité de sucre de certains diabétiques*.

Mais cette action, si nette, est loin d'être toujours semblable à elle-même; tantôt la glycosurie se supprime ou diminue rapidement, tantôt au contraire elle augmente sous l'influence du traitement, tantôt enfin elle ne subit aucune action, ou bien celle-ci ne se prolonge pas.

Ces résultats différents étaient difficilement explicables, lorsque nous fîmes nos premières recherches; mais actuellement l'étude de trés nombreuses observations de diabétiques nous a permis de préciser le rôle du foie dans la production du diabète et d'admettre, en nous basant sur des arguments expérimentaux, cliniques et anatomiques, deux types morbides de diabète, liés l'un à l'hyperfonctionnement du foie, l'autre à l'hypofonctionnement. Ce sont ces deux types que nous avons désignés sous les noms de *diabète par hyperhépatie* et de *diabète par hypo- ou anhépatie*. L'opothérapie hépatique est venue apporter un argument de plus à cette conception et fournir un moyen de diagnostic permettant souvent de manière très simple de différencier les deux diabètes.

Les cas améliorés par l'opothérapie hépatique sont précisément ceux dans lesquels on peut retrouver des signes divers de l'insuffisance du foie : urobilinurie, indicanurie, hypoazoturie. Ces cas de diabète ont, généralement, une quantité minime ou modérée de sucre. Si l'on pratique l'examen fractionné des urines, la glycosurie augmente, après les repas elle diminue considérablement ou disparaît dans les périodes de jeûne. Enfin, on peut invoquer aussi les résultats de la glycosurie alimentaire et

son rythme d'élimination superposable à celui de la glycosurie provoquée chez les sujets atteints d'affections hépatiques avérées accompagnées d'insuffisance.

L'ingestion d'extrait hépatique dans ces faits agit de manière non douteuse. Elle diminue les signes d'insuffisance : l'urée augmente, l'urobilinurie et l'indicanurie peuvent disparaître, enfin, le sucre étant mieux retenu, la glycosurie diminue ou disparaît.

Le même phénomène s'observe d'ailleurs dans les cas, si proches parents des précédents, où le sucre n'apparaît que d'une façon intermittente, où l'insuffisance hépatique vis-à-vis des hydrates de carbone se traduit simplement par la glycosurie alimentaire provoquée que l'on peut empêcher grâce à l'ingestion d'extraits hépatiques.

Parmi les très nombreux exemples que nous avons publiés prouvant l'efficacité de l'extrait hépatique dans le diabète par anhépatie, nous nous bornerons à citer les suivants :

Chez un diabétique à gros foie, le sucre tomba en deux mois de 19 grammes à 0. Chez un autre, le sucre descendit de 24 grammes à 0. Un autre malade, à antécédents alcooliques, à gros foie et à grosse rate, avait 44 grammes de sucre par 24 heures ; le taux tomba successivement à 15, 14 et enfin 2 grammes; puis, l'extrait hépatique supprimé, le sucre remonta et oscilla entre 21 et 9 grammes; l'opothérapie reprise, le sucre disparut complètement. Un diabétique, éliminant d'une façon assez fixe 81 grammes de sucre, n'en a plus, après 7 jours de traitement, que 37 grammes; après 12 jours que 11 grammes. On cesse le traitement, le sucre remonte, en 2 jours, à 20 grammes; en 5 jours à 35 grammes. Une femme soignée à l'Hôtel-Dieu, avec menaces de gangrène diabétique du pied, avait un chiffre de sucre oscillant entre 124 et 160 grammes. Après ingestion d'extraits hépatiques, le sucre tomba, en 7 jours, à 67, puis à 58, 42, 38 grammes au bout de 23 jours. Le traitement suspendu, le sucre remonta, en 2 jours, à 48 grammes, puis à 64, et, 7 jours après, à 81 grammes; l'opothérapie reprise, le sucre baissa de nouveau à 56, 31, 29 grammes en 4 jours. La malade étant sortie de l'hôpital et ayant cessé le traitement, le sucre remonta progressivement à 109, puis à 202 grammes. Cet exemple est particulièrement démonstratif, puisque deux fois, la médication fit baisser la glycosurie et que, deux fois, l'interruption du traitement fut suivie d'une hausse du sucre. Dans un autre cas le sucre tomba progressivement de 75 grammes à 23 grammes, alors que l'urée augmentait au contraire de 11 à 25 grammes. Ainsi était doublement démontré le réveil des fonctions hépatiques.

Dans de très nombreux cas où le sucre ne dépassait pas 5 à 10 grammes par 24 heures, mais où les divers symptômes cliniques du diabète par anhépatie s'observaient, notamment les signes d'insuffisance (urobilinurie, indicanurie, hypoazoturie), nous avons vu quelques doses d'extrait de foie, avoir raison de la glycosurie et faire disparaître les signes d'insuffisance. C'est ainsi que chez une de nos malades l'urée monta de 17 gr. 18 à 31 gr. 05 en même temps que le sucre disparaissait et

que l'urobilinurie et l'indicanurie cessaient ou passaient à l'état de traces minimes.

Naturellement l'extrait hépatique n'est pas seul à provoquer ces effets thérapeutiques. Le régime lacté exclusif, le régime de Bouchardat, l'emploi des alcalins et notamment des eaux de Vichy peuvent amener les mêmes heureux effets, mais l'extrait hépatique semble posséder ici une activité plus rapide et plus constante ; il constitue la pierre de touche de cette forme de diabète et complète son autonomie pathologique.

Par contre, il est toute une série de cas, où la glycosurie n'est pas diminuée par l'opothérapie hépatique, où même elle est parfois augmentée. Or, l'analyse nous a montré que ce sont ceux dans lesquels n'existent pas de signes d'insuffisance hépatique, où la quantité d'urée est notablement augmentée, où la glycosurie est souvent considérable; ce sont principalement ces cas qui sont héréditaires et familiaux; ils semblent s'accompagner d'une suractivité fonctionnelle et parfois anatomique du foie.

Parmi les nombreux exemples que nous pourrions citer, un des plus nets est celui d'un malade atteint de cirrhose hypertrophique pigmentaire avec diabète par hypohépatie : sous l'influence de l'opothérapie hépatique (dix-neuf prises), la glycosurie s'éleva progressivement de 84 grammes à 115, 131 et 147 grammes par vingt-quatre heures. Dans un autre cas, après sept prises d'extrait hépatique le sucre montait de 96 grammes à 112 grammes par vingt-quatre heures. Chez un autre malade la glycosurie moins intense passait de 11 grammes à 26 grammes. Ce sont les faits de cet ordre sur lesquels, fréquemment, l'opothérapie pancréatique exerce une action favorable, diminuant notablement le taux de la glycosurie et celui de l'urée, alors qu'elle est sans action sur la première catégorie de diabète, sur le diabète par anhépatie.

Ces résultats opposés du traitement opothérapique hépatique et pancréatique sur les deux catégories de diabète sont assez nets pour pouvoir servir de pierre de touche au diagnostic. L'étude de l'opothérapie hépatique dans le diabète mène donc à une méthode de diagnostic fondée sur la thérapeutique que l'on peut désigner sous le nom d'*opodiagnostic*.

Les différents résultats de cette opothérapie sont d'ailleurs faciles à interpréter. Dans les cas de diabète par insuffisance hépatique, l'extrait tonifie la cellule et lui permet ainsi d'emmagasiner ou de transformer une plus grande quantité d'hydrates de carbone alimentaires. Dans le cas, au contraire, où la glycosurie provient d'un hyperfonctionnement hépatique, cet excitant spécifique exagère encore la fonction et par conséquent le trouble morbide.

Hémorragies. — L'étude expérimentale de l'extrait hépatique justifiait son emploi en clinique contre les hémorragies. Nous avons pu maintes fois nous rendre compte de son efficacité soit contre les *hémorragies symptomatiques des maladies du foie* avérées soit dans les *hémorragies de causes variées*.

Nous pourrions relater divers exemples d'hémorragies survenues au cours de cirrhoses et suspendues momentanément ou d'une façon persistante, par l'opothérapie hépatique.

D'autre part, les hémorragies ne se rattachant pas à une affection du foie, dans lesquelles l'opothérapie hépatique nous a donné des résultats tout particulièrement favorables, sont les hémoptysies des tuberculeux. Divers faits de cet ordre ont été rapportés dans la thèse de notre élève Berthe. Mais depuis qu'elle a paru, nous en avons observé d'autres en grand nombre. Même les hémoptysies de la troisième période de la tuberculose sont généralement influencées d'une façon remarquable par l'extrait de foie : les tuberculeux, à coup sûr, meurent encore dans notre service d'hôpital, mais depuis l'emploi de l'extrait de foie comme hémostatique, il est tout à fait exceptionnel qu'ils succombent, comme antérieurement, à la période caverneuse, à des hémoptysies qu'aucun remède n'était capable d'arrêter.

En résumé, nos recherches expérimentales ont montré l'activité nette des extraits de foie sur la plupart des fonctions hépatiques ; elles ont permis de constater le mécanisme de cette action qui consiste dans une *excitation spécifique* des éléments de l'organe même.

Nos recherches cliniques ont établi que l'opothérapie hépatique est une médication utile dans les maladies du foie, mais qu'en pareil cas son efficacité est d'autant plus grande que l'organe est encore partiellement capable de réagir aux excitants chimiques de l'extrait.

Dans le diabète sucré, l'opothérapie hépatique agit d'une façon très nette, en diminuant ou en supprimant la glycosurie lorsqu'il s'agit de diabète par anhépatie ; il l'augmente au contraire ou au moins ne l'influence pas favorablement lorsqu'il s'agit de diabète par hyperhépatie. Ces résultats peuvent servir, non seulement au traitement mais encore au diagnostic différentiel. L'utilisation des extraits hépatiques dans le diabète donne donc lieu à deux méthodes : l'opothérapie d'une part, et d'autre part l'opodiagnostic.

Enfin l'extrait hépatique peut encore être employé à titre de médication symptomatique, dans les hémorragies notamment, surtout lorsqu'on peut trouver à leur origine un trouble des fonctions hépatiques.

EXTRAIT PANCRÉATIQUE

(N° 174, 175, 258.)

L'utilisation des extraits de pancréas avait déjà, contrairement à l'opothérapie hépatique, suscité un certain nombre de travaux, lorsque nous en avons abordé l'étude. Mais les résultats obtenus étaient contradictoires. Si, dans certains cas de diabète, on

avait noté une amélioration plus ou moins sensible, le plus souvent on avait eu un échec complet.

Nous avons repris la question, parallèlement à celle de l'extrait hépatique. Nous avons employé l'extrait pancréatique soit par ingestion, soit par voie rectale. Le plus souvent nous avons associé les deux modes d'administration.

Par la voie buccale nous avons prescrit des capsules ou pilules de 0, 25 entourées d'une enveloppe inattaquée par le suc gastrique. Par la voie rectale nous avons employé des suppositoires contenant de 50 centigrammes à 1 et 2 grammes d'extrait pancréatique.

Pour permettre à cette médication d'agir en temps utile, nous avons en général administré l'extrait pancréatique par voie buccale immédiatement avant le déjeuner et le dîner à la dose de 0,50 ; les suppositoires étaient pris 1 heure avant les repas. Nous recommandions aux malades de garder le repos étendu jusqu'au moment des repas.

Nous avions été frappés dans nos premiers essais thérapeutiques d'obtenir dans deux cas une hausse considérable de la glycosurie sous l'influence de l'extrait pancréatique, alors que l'extrait hépatique avait amené une diminution notable. Dans un de ces cas, après l'échec de l'opothérapie pancréatique, l'extrait hépatique fut à nouveau donné avec succès.

Depuis, nous avons obtenu d'autres résultats plus encourageants : une malade avait 200 grammes de sucre et sa glycosurie n'était pas influencée par l'extrait hépatique; l'extrait pancréatique administré depuis lors amena une baisse de près de moitié. Chez cette malade, une crise de coliques hépatiques produisit également une baisse considérable et momentanée.

Dans un autre cas, concernant un diabète survenu chez un tuberculeux et dû vraisemblablement à une tuberculose du pancréas, il y avait 106 grammes de sucre par 24 heures et 29 grammes d'urée : après un traitement pancréatique poursuivi pendant dix jours, le sucre disparaît et l'urée tombe à moins de 20 grammes par 24 heures. Le traitement est suspendu : le sucre remonte à 30 grammes par jour. On reprend l'opothérapie pancréatique (par ingestion seulement) : le sucre disparaît à nouveau.

Un autre malade atteint d'un diabète intense, consécutif à une cirrhose hypertrophique alcoolique anascitique et résistant à la plupart des médications, avait 188 grammes de sucre par 24 heures. Après quinze jours de traitement pancréatique, le sucre tomba à 81 grammes. Mais chez ce malade les résultats furent ultérieurement moins nets, et l'action de l'extrait pancréatique a paru s'atténuer puis disparaître.

Dans un dernier cas, il s'agissait de diabète avec forte glycosurie, mais dans lequel celle-ci avait temporairement disparu. En revanche, l'azoturie restait très marquée : 65 gr. 15 par 24 heures. Sous l'influence de l'extrait pancréatique, elle tombe à 47 gr. 60 par 24 heures.

Il y a donc des cas où l'extrait pancréatique agit sur le sucre des diabétiques, l'extrait hépatique restant impuissant et d'autres où l'extrait hépatique agit, l'extrait pancréatique restant sans effet ou même augmentant la glycosurie. Cette divergence dans les effets des deux extraits se retrouve d'ailleurs *expérimentalement* : après injection intra-veineuse de sucre et d'extrait pancréatique, le coefficient d'élimination est variable, souvent plus élevé que la moyenne, contrairement à ce que nous avons noté pour l'extrait hépatique.

L'influence antagoniste des deux extraits s'explique facilement par la conception du diabète que nous défendons. Tous les cas de diabète améliorés par l'extrait pancréatique répondent en effet au type du diabète par hyperhépatie, qu'il y ait ou non lésion du pancréas. L'opothérapie pancréatique agit donc en diminuant l'hyperfonctionnement hépatique. Inversement on conçoit que, dans les cas ou il y a diabète par anhépatie, l'opothérapie pancréatique puisse exagérer la glycosurie, en contribuant à augmenter l'insuffisance de la fonction glycogénique.

Nous sommes d'ailleurs loin de croire que toujours l'une ou l'autre de ces actions doive nécessairement s'exercer, mais il était important de préciser les cas où l'on peut espérer un résultat de l'extrait pancréatique et ceux où, inversement, il est inutile ou nuisible. Les assez nombreux faits que nous avons observés nous ont permis de conclure à cet égard nettement. L'extrait pancréatique est indiqué dans les cas de diabète par hyperhépatie et n'est indiqué que dans ceux-là. Il ne doit pas être administré dans les cas de diabète par anhépatie, tributaires au contraire de l'extrait hépatique.

Une telle *conclusion* est importante au point de vue thérapeutique ; au point de vue physiologique, elle ouvre la voie à toute une série d'études sur l'action antagoniste du foie et du pancréas.

EXTRAIT MÉDULLAIRE

Traitement de la chlorose par l'extrait médullaire. (Nos 158, 174, 175 et *Thèse d'Eliason*[1].)

Après Dixon Man, nous avons étudié, avec Garnier, l'action de la moelle osseuse dans la chlorose.

Nous l'avons aussi employée dans un cas d'anémie pernicieuse, mais elle ne nous a donné aucun résultat et n'a pas empêché le malade de mourir rapidement.

Nos essais ont porté sur cinq malades, dont deux prirent de la moelle osseuse fraîche à la dose quotidienne de 10 à 20 grammes et trois de l'extrait médullaire. Chez ces trois dernières, nous fîmes suivre l'opothérapie médullaire du traitement ferrugineux par le protoxalate de fer, de façon à pouvoir comparer l'effet des deux

1. Eliason, *Traitement de la chlorose*, Thèse Doct., Paris, 1898.

remèdes sur les mêmes sujets. En outre, nous reprîmes également l'étude de l'action du traitement ferrugineux employé seul. Dans ces conditions, nous pouvions nous former une idée de l'action de la moelle osseuse. L'examen clinique des malades était complété par l'examen du sang, lequel était répété à des périodes régulières; nous en fîmes 27.

La moelle osseuse, en nature, ne nous a donné que de médiocres résultats.

Chez une malade, avant le traitement, nous avions les chiffres suivants : N = 3 280 000. R = 1 108 000. G = 0,33. Après 18 jours de traitement, nous avions : N = 3 706 000. R = 1 347 000. G = 0,34.

Chez l'autre, nous avions avant le traitement : N = 3 348 000. R = 1 015 000. G = 0,30. Après 25 jours de traitement, nous avions : N = 3 565 000. R = 1 523 000. G = 0.42.

L'extrait médullaire nous a fourni des résultats meilleurs quoique encore faiblement dessinés.

Chez l'une de nos 3 malades, nous avions avant le traitement : N = 3 131 000. R = 985 000. G = 0,31. Après 28 jours de traitement nous avions : N = 3 906 000. R = 1 329 000. G = 0,34.

Nous mîmes à ce moment la malade au traitement ferrugineux; au bout de 2 mois, nous avions : N = 5 177 000. R = 3 022 000. G = 0,58.

Chez la deuxième malade, nous avions avant le traitement par l'extrait de moelle : N = 2 232 000. R = 718 000. G = 0,33. Au bout de 38 jours, nous avions : N = 3 286 000. R = 1 523 000. G = 0,46.

La malade fut mise à ce moment au traitement ferrugineux, et nous avions au bout d'un mois et demi : N = 4 216 000. R. = 2 770 000. G = 0,65.

Chez la troisième malade, enfin, nous avions avant le traitement : N = 2 976 000. R = 1 523 000. G = 0.51. Au bout de 33 jours, nous relevâmes : N = 4 588 000. R = 1 754 000. G = 0,38.

La malade fut mise alors au traitement ferrugineux et au bout de 33 jours nous notâmes : N = 5 239 000. R = 3 022 000. G = 0,57.

En somme, l'opothérapie médullaire s'est montrée manifestement inférieure au traitement ferrugineux. Non seulement nous avons relevé le fait chez les trois malades qui successivement prirent de l'extrait de moelle et du fer, mais encore nous l'avons corroboré par la comparaison des modifications apportées dans la composition du sang des malades qui, les unes, ne prirent que de la moelle, les autres, que du fer.

La moelle osseuse n'est pas dénuée d'effet, mais elle paraît agir lentement et plus sur le nombre des globules que sur leur richesse en hémoglobine; il faut déduire d'ailleurs de son actif les modifications heureuses que subit le sang du seul fait du repos. A l'exemple d'un grand nombre de médicaments, la moelle osseuse amène donc les modifications qui caractérisent la première phase de la réparation du sang, à savoir *la multiplication des hématies*, mais elle paraît incapable de produire *le perfectionnement des globules*, c'est-à-dire d'accroître leur teneur en hémoglobine; le fer lui est manifestement supérieur.

EXTRAIT OVARIEN

Traitement de la chlorose par l'extrait ovarien. (Nos 174, 175 et *Thèse d'Eliason*[1].)

Comme M. Jayle, nous avons obtenu d'excellents résultats de l'extrait ovarien dans les castrations chirurgicales et dans les troubles nerveux de la ménopause.

Nous avons aussi, après Fredeli, MM. Spillmann et Étienne, essayé cet extrait dans la chlorose, chez cinq malades qui en prirent chaque jour 0,20 ou 0,25. Les résultats obtenus ont été assez peu favorables.

Dans un cas même, le nombre des hématies diminua en 21 jours de 1 800 000 et le taux de l'hémoglobine de 500 000.

Dans les quatre autres cas, il y eut amélioration dans la composition du sang, mais une amélioration peu notable.

Chez l'une de ces malades, en 27 jours, le nombre des hématies augmenta de 200 000 et le chiffre exprimant de 500 000.

Chez une autre, en 11 jours, le nombre des hématies augmenta de 800 000 l'hémoglobine, et le taux de l'hémoglobine de 200 000.

Chez une troisième, en 38 jours, le nombre des hématies s'éleva de 1 million et le taux de l'hémoglobine de 700 000.

Enfin, chez la quatrième, en 86 jours, le nombre des hématies s'éleva de 800 000 et le taux de l'hémoglobine de 700 000.

Dans tous ces faits, le chiffre des globules, antérieurement au traitement, était assez élevé, voisin de la normale, l'hémoglobine au contraire très diminuée. Il s'agissait plus de perfectionner les hématies que d'en accroître le nombre. Il semble que l'extrait ovarien, comme l'extrait médullaire, et comme tous les médicaments qui ont été proposés pour le traitement de la chlorose, soient incapables, hormis le fer, d'accomplir cette besogne de perfectionnement.

Les résultats du traitement ovarien, dans la chlorose, comportent d'ailleurs, outre une conclusion thérapeutique, une déduction théorique relative à la nature de la maladie traitée. L'on a incriminé l'insuffisance ovarienne d'être la condition pathogénique de la chlorose : si le vieil adage est exact, cette hypothèse est bien atteinte.

SÉRUM ANTISYPHILITIQUE

(N° 99 et *Thèse de Lambert*[2].)

L'hypothèse d'un mécanisme unique d'immunisation et de guérison pour toutes les maladies infectieuses a conduit un grand nombre de médecins à appliquer au traite-

1. Eliason, *loc. cit.*
2. Lambert, *Étude critique sur la sérothérapie dans la syphilis*, Thèse Doct., Paris, 1897.

ment de ces différentes maladies les principes de la méthode sérothérapique. La syphilis nous a semblé justiciable, elle aussi, de cette méthode et bien qu'une énorme difficulté s'offrît tout d'abord à nos recherches, — l'ignorance absolue du microbe pathogène et des moyens de le cultiver, — nous avons néanmoins tenté d'obtenir un sérum immunisateur et curatif.

Antérieurement à nos recherches, poursuivies avec le concours de Fournier et relatées dans la thèse de notre ami Lambert, plusieurs auteurs (professeur Fournier et Feulard, Tommasoli, Mazza, etc.) avaient employé contre la syphilis le sérum naturel d'animaux divers, sans résultat appréciable du moins en ce qui concerne l'évolution même de la maladie.

Un autre procédé sérothérapique : l'injection, pendant les premières périodes de la syphilis, de sérum provenant de syphilitiques à des périodes plus avancées, avait été mis en œuvre par Pellizzari. L'espèce d'immunisation que présentent d'ordinaire les syphilitiques pour les accidents d'une période antérieure à celle où ils sont parvenus, l'impossibilité, par exemple, d'une infection nouvelle, d'un chancre nouveau, justifiaient la tentative de Pellizzari. Les résultats ne répondirent pas à son attente. Si, en effet, les manifestations existant au moment du traitement diminuèrent d'intensité et de durée, la syphilis n'en continua pas moins, chez les malades, son évolution régulière.

Au début de nos recherches nous avons tenu à répéter les expériences de Pellizzari.

Le sérum nous fut fourni d'une part par un tabétique, ancien syphilitique, dans un état général aussi satisfaisant que possible, et, d'un autre côté, par un ancien syphilitique ayant eu des gommes et également dans un excellent état général.

Le traitement fut commencé le 3 novembre 1894, chez un malade qui entrait à l'hôpital avec les lésions suivantes: deux chancres infectants, l'un muqueux, l'autre cutané, très volumineux, très indurés, datant de quarante-cinq jours; adénopathie inguinale double, volumineuse; éruption maculo-papuleuse généralisée, très intense au tronc, plus discrète sur les membres et la face; quelques éléments varicelliformes, d'autres papulo-croûteux; céphalalgie nocturne intense; douleurs osseuses et articulaires; un peu de fièvre vespérale; anémie assez prononcée. Le malade n'avait suivi jusqu'alors aucun traitement.

Les injections de sérum furent commencées le 3 novembre; en voici le tableau détaillé : 3 novembre, 25 cc.; 4 novembre, 30 cc.; 5 novembre, 30 cc.; 7 novembre, 20 cc.; 9 novembre, 54 cc.; 13 novembre, 30 cc.; 16 novembre, 35 cc.; 19 novembre, 35 cc.; 23 novembre, 45 cc.; au total, 304 cc. de sérum en vingt jours. Comme on le voit, nous avions dépassé et largement les doses employées par Pellizzari.

Les injections étaient pratiquées, avec toutes les précautions nécessaires, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antérieure de l'abdomen. Aucune d'elles ne

fut suivie d'accidents locaux ni généraux. La température resta normale ; il n'y eut pas une seule papule d'urticaire.

Voici maintenant les effets thérapeutiques : le 5 novembre, la céphalalgie, les douleurs osseuses avaient disparu, le sommeil et l'appétit étaient bons, la température normale ; les chancres commençaient à se cicatriser ; ils étaient simplement pansés avec de la gaze salolée.

Le 12 novembre, les chancres étaient complètement cicatrisés ; l'état général était devenu excellent et l'éruption commençait à se modifier : les papules étaient moins saillantes, les éléments varicelliformes avaient disparu.

Au niveau de la paroi antérieure de l'abdomen, dans la région où les injections étaient pratiquées, la roséole avait disparu et les éléments papuleux, dont on avait noté exactement le siège, l'aspect, les dimensions, s'étaient complètement affaissés, ne laissant après eux qu'une macule brunâtre qui disparut un peu plus tard. Cette action locale était extrêmement nette, beaucoup plus nette même que celle de piqûres de sublimé à 1/100e et à 1/200e que nous pratiquions à la même époque chez d'autres syphilitiques porteurs d'éléments papuleux. Nous retrouverons cette action locale chez des malades traités par le sérum d'animaux inoculés.

Le 25 novembre, le malade sortait de l'hôpital ne présentant plus d'éléments papuleux ; mais la roséole n'avait pas complètement disparu : elle était encore nette lorsque le malade revint nous voir sept ou huit jours plus tard.

Donc, amélioration de l'état général, disparition rapide de l'anémie, de la céphalalgie, des douleurs osseuses et articulaires, retour du sommeil et de l'appétit, amendement manifeste de l'éruption généralisée, enfin disparition totale de cette éruption dans les régions au centre desquelles les injections étaient pratiquées, tels sont les résultats certainement appréciables, mais néanmoins très insuffisants, que nous a donnés la méthode de Pellizzari.

L'insuffisance des résultats tient sans doute ici à l'insuffisance d'antitoxines contenues dans le sérum sanguin des syphilitiques. Les résultats ont été d'ailleurs également négatifs et probablement pour la même raison, dans plusieurs autres maladies infectieuses traitées par la même méthode (fièvre typhoïde, par exemple, traitée par les injections d'un sérum de typhique en convalescence).

Un troisième procédé de sérothérapie, qui, celui-ci, a fait ses preuves, consiste à immuniser fortement un animal contre une maladie infectieuse puis à employer son sérum chez des individus atteints de cette maladie.

Nous avons appliqué ce procédé au traitement de la syphilis. Les animaux sont simplement réfractaires à l'infection syphilitique ; mais, en raisonnant par analogie, on pouvait admettre la possibilité de leur conférer, en outre, un pouvoir immunisateur et curatif. On sait, par exemple, que la poule qui est tout à fait réfractaire au

tétanos peut fournir, après l'injection d'une certaine quantité de cultures du bacille de Nicolaïer et des toxines qu'il sécrète, un sérum anti-tétanique préventif et curatif.

Nos recherches étaient déjà commencées lorsque, d'une part, nous apprîmes que, déjà en 1895, Mazza avait eu l'idée d'injecter à différentes reprises à l'animal fournisseur de sérum des doses de 10 et 20 centimètres cubes de sang provenant de syphilitiques à la période « latente », et lorsque, d'autre part, le professeur Charles Richet, MM. Héricourt et Triboulet vinrent annoncer à la Société de biologie les résultats que leur avait donnés dans deux cas un procédé sérothérapique analogue.

Dans les tentatives que nous avons faites pour conférer aux animaux un pouvoir immunisateur et curatif, nous avons, ainsi que nous le disons plus haut, raisonné par analogie, et procédé d'après les principes appliqués à d'autres maladies infectieuses dont les microbes sont connus. L'agent pathogène de la syphilis est encore ignoré, il est vrai, mais nous savons où il se trouve et en grande quantité. La contagiosité du chancre infectant, des éléments éruptifs et du sang à la période secondaire démontre la présence de ce micro-organisme dans ces divers milieux.

Ce sont ces milieux que nous avons empruntés à des syphilitiques qui n'avaient encore suivi aucun traitement. Désireux de savoir si l'un d'eux était capable de se montrer plus actif que les autres, nous les avons inoculés séparément à certains animaux et simultanément à l'un d'entre eux.

Ces animaux se répartissent ainsi en trois séries :

1° Une chèvre et un chien ont reçu en injections sous-cutanées du sang de syphilitiques en pleine période secondaire. La chèvre a reçu, dans l'espace de cinquante jours et en dix fois, 180 grammes de sang ; le chien, 170 grammes en huit fois et dans l'espace de quarante-cinq jours ;

2° Une chèvre a reçu en deux mois neuf chancres syphilitiques qui lui ont été insérés sous la peau ;

3° Un chien a reçu, en moins de trois mois, quatre chancres, deux papules et en quatre fois 120 grammes de sang, dont 60 dans le péritoine.

Ces trois séries d'animaux nous ont fourni des sérums (sérums I, II, III) dont nous avons comparé attentivement l'action sur les différents malades auxquels ils ont été injectés. Mais, ainsi que le démontrent nos observations, ils semblent avoir une valeur à peu près égale : avec chacun d'eux nous avons eu à enregistrer des succès et des insuccès.

Les malades que nous avons traités sont au nombre de 17.

Ils se divisent en deux catégories : dans la première se rangent ceux qui subissaient en même temps le traitement classique ou qui venaient de le subir ; dans la seconde, ceux qui n'avaient suivi aucun traitement spécifique ou qui n'avaient pris du mercure ou de l'iodure de potassium qu'à une époque très éloignée.

La première catégorie comprend 7 malades : chez la plupart, le sérum sembla produire une amélioration plus ou moins notable; mais il est difficile, on le comprend, de discerner, dans ces cas, l'effet du traitement ordinaire et l'action du sérum. Celle-ci cependant a été particulièrement nette, d'une part, chez une femme à laquelle on injecta une faible dose du sérum III et, d'autre part, chez un homme qui reçut une assez forte quantité du sérum II.

Chez la femme, le traitement spécifique administré pendant un mois environ n'avait amené aucune amélioration appréciable, aucune diminution dans l'intensité d'une éruption roséolique et papuleuse généralisée. Pendant le cours même du traitement se produisaient, par poussées, de nouveaux éléments papuleux. Il y avait, en outre, une adénopathie volumineuse, des plaques muqueuses amygdaliennes, de l'alopécie. On fit alors à la malade, après avoir interrompu le traitement spécifique, une injection de 4 centimètres cubes du sérum III; quarante-huit heures après, la roséole avait presque complètement disparu et les éléments papuleux s'étaient affaissés; cette brusque modification dans l'allure de la syphilis étonna profondément ceux qui furent à même de la constater. Malheureusement, la malade n'accepta pas d'autres injections. Un mois après, elle avait de nouvelles poussées papuleuses, malgré le traitement mercuriel auquel elle avait été de nouveau soumise.

L'homme présentait un chancre induré du sillon balano-préputial et un chancre induré du méat, une roséole généralisée, quelques papules disséminées, une adénopathie inguinale et cervicale volumineuse, une céphalalgie intense et continuelle. Deux injections du sérum II, de 9 centimètres cubes chacune, à cinq jours d'intervalle, amenèrent rapidement la cicatrisation des chancres, une diminution notable de la roséole et de l'adénopathie, la disparition des éléments papuleux et de la céphalalgie, enfin, une grande amélioration de l'état général. Ce malade avait déjà subi un traitement mercuriel pendant une dizaine de jours deux mois auparavant.

Dans la deuxième catégorie, on compte 10 malades : les uns semblent n'avoir retiré aucun bénéfice des injections de sérum; d'autres ont été, au contraire, plus ou moins améliorés.

Parmi les premiers se trouve un malade qui présentait, à son entrée à l'hôpital, trois chancres du prépuce cicatrisés, une roséole confluente dont les éléments formaient un relief assez prononcé, enfin de la céphalalgie nocturne. En l'espace de vingt jours ce malade reçut 48 centimètres cubes du sérum I, en sept injections. Bien que la roséole ait pâli, que les éléments saillants se soient affaissés, surtout au niveau des injections, que l'état général se soit amélioré et que la céphalalgie ait disparu, les résultats doivent néanmoins être regardés comme à peu près négatifs, puisque l'éruption a persisté.

Il en est de même pour un second malade, chez lequel, avec la disparition complète de la céphalalgie et de douleurs osseuses et articulaires assez intenses, on constata

la persistance d'une roséole généralisée, à taches saillantes, malgré l'injection de 16 centimètres cubes du sérum II, en deux fois, à cinq jours d'intervalle.

Enfin chez un troisième, une injection de 4 centimètres cubes du sérum III n'amena pas la moindre modification d'une roséole papuleuse généralisée.

Chez 5 autres malades, l'action favorable des sérums antisyphilitiques s'est manifestée d'une façon nettement appréciable.

L'un d'eux, porteur d'un chancre géant du scrotum, d'une roséole et de quelques papules, a vu son chancre se cicatriser, les papules s'affaisser et la roséole disparaître complètement après l'injection, en quatre fois et dans l'espace de six jours, de 10 centimètres cubes du sérum III. La roséole s'était effacée d'abord au niveau de la partie latérale droite de l'abdomen, dans la région où le sérum était injecté.

Un autre, syphilitique depuis deux mois environ, présentait une roséole peu intense, des plaques érosives confluentes des bourses et de la face inférieure de la verge et des plaques muqueuses buccales; il reçut 8 centimètres cubes du sérum II en une seule injection, et huit jours après tout avait disparu.

Chez le troisième, une roséole généralisée, des plaques érosives des bourses, des papules végétantes du sillon génito-crural, des plaques muqueuses buccales et anales, une céphalalgie intense disparurent rapidement à la suite de deux injections du sérum III (14 centimètres cubes). L'adénopathie inguinale, assez volumineuse, avait beaucoup diminué.

Chez le quatrième, le succès a été aussi complet que possible : ce malade présentait une roséole généralisée, des plaques muqueuses confluentes du gland et du prépuce, des plaques muqueuses anales, des papules végétantes du sillon génito-crural, enfin, une laryngopathie intense. En dix jours il reçoit 20 centimètres cubes du sérum I en trois injections; au moment où on fit la troisième, tous les accidents précédemment énumérés avaient disparu et l'état général était des plus satisfaisants.

Le cinquième malade, enfin, syphilitique depuis cinq ans, était atteint de gommes ulcérées nombreuses et profondes, ayant débuté un an auparavant; il n'avait suivi aucun traitement depuis les premiers accidents. Il reçut en deux injections, à trois jours d'intervalle, 9 centimètres cubes du sérum III : quelques jours après, les ulcérations commençaient à bourgeonner; la cicatrisation fut assez rapide. Il faut dire, il est vrai, que le repos, les soins de propreté, les pansements boriqués que ce malade trouva à l'hôpital, contribuèrent sans doute pour une large part à la guérison de ces ulcérations.

Chez un sixième malade, 13 centimètres cubes du sérum I firent rapidement cicatriser un chancre infectant du sillon balano-préputial.

Chez un septième enfin, présentant des syphilides circinées psoriasiformes, deux injections de 6 centimètres cubes chacune du sérum II amenèrent de notables modifications des lésions. Mais ces deux malades n'ont pu être suivis et traités assez

longtemps pour que l'on puisse juger de l'action exercee chez eux par la sérothérapie.

En résumé, l'action des sérums que nous avons employés s'est manifestée, dans un certain nombre de cas, par une amélioration de l'état général, une reprise des forces, la disparition de la céphalalgie, des douleurs osseuses et articulaires, par l'atténuation ou même la disparition des éruptions cutanées et des lésions des muqueuses.

Nous pouvons ajouter que quelques malades que nous avons suivis pendant plusieurs années après la cessation du traitement n'ont pas présenté de manifestations syphilitiques nouvelles.

Il en est ainsi, en particulier, d'un jeune homme que nous avons traité au début de l'année 1895 et qui présentait un chancre induré du sillon balano-préputial, une adénopathie inguinale typique, une roséole assez intense, et une splénomégalie notable. Ces accidents cédèrent rapidement aux injections du sérum III et depuis cette époque (1901), la syphilis ne s'est accusée chez lui par aucun phénomène et l'état général est demeuré constamment des plus satisfaisants.

Mais de tels résultats n'ont pas été obtenus constamment, et plusieurs fois, malgré de larges injections, l'insuccès a été plus ou moins complet.

On conçoit l'hésitation du jugement en présence de faits aussi contradictoires, d'autant qu'aucun des essais analogues entrepris après nous en tous pays, par de nombreux auteurs, n'a été plus démonstratif.

Mais, si nos recherches ne comportent aucune conclusion ferme, peut-être quelques-unes d'entre elles autorisent-elles cependant l'espoir que la méthode sérothérapique donnera, dans le traitement de la syphilis, des succès véritables, du jour où la connaissance de l'agent pathogène et des moyens de le cultiver permettront une application plus régulière, et plus facile, des principes de cette méthode.

SÉRUM ANTITUBERCULEUX.

(N[os] 51, 61, 150, 253.)

Pendant plus de six ans, avec Cadiot et Roger, nous avons poursuivi des recherches sur le traitement de la tuberculose.

Lorsque nous eûmes constaté ce fait, qui avait échappé à Rivolta et à Maffucci et qui, depuis, a été confirmé par divers expérimentateurs, que la tuberculose des gallinacés, contrairement à la tuberculose humaine, est plus active pour le lapin que pour le cobaye, que chez ce dernier animal, ou bien elle ne produit aucune lésion, ou bien elle donne lieu à un abcès local, ou bien elle suscite quelques rares tubercules qui évoluent vers la transformation fibreuse, c'est-à-dire vers la guérison, nous eûmes l'idée de rechercher si, du moins, l'inoculation du bacille des gallinacés n'avait

pas pour conséquence d'immuniser le cobaye vis-à-vis de la tuberculose humaine. Or, nous constatâmes rapidement qu'il n'en était rien : les cobayes préalablement inoculés avec la tuberculose des gallinacés succombaient rapidement quand, ultérieurement, on leur inoculait la tuberculose humaine.

Des expériences semblables aux nôtres furent faites bientôt après par le professeur Charles Richet et M. Héricourt, qui, pour se rapprocher des conditions expérimentales qui intéressent particulièrement l'homme, inoculèrent successivement au singe la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine.

Ultérieurement, abandonnant la *bactériothérapie* pour la *sérothérapie*, nous cherchâmes à tirer parti des notions auxquelles nous avaient conduits nos travaux sur la tuberculose des oiseaux.

Ayant reconnu, d'une part, que les gallinacés sont presque réfractaires à la tuberculose humaine, d'autre part, qu'il suffit de les *mammifériser*, c'est-à-dire de leur injecter du sérum de mammifère pour leur faire perdre leur immunité, nous recherchâmes l'influence exercée sur l'évolution de la tuberculose humaine inoculée au cobaye par des injections préalables ou concomitantes de sérum de gallinacés. L'influence nous parut nulle ou défavorable.

C'est alors que nous entreprîmes la dernière et la plus longue de nos séries expérimentales.

Nous cherchâmes par des injections réitérées de bacilles tuberculeux humains à développer dans le sérum des gallinacés des propriétés antibacillaires. Comme sujet d'expériences, nous choisîmes le dindon, en raison de sa taille et par suite de la grande quantité de sérum qu'il peut fournir et aussi en raison de sa résistance. Après de multiples inoculations, nous laissions reposer les animaux, puis, après nous être assurés que leur sang ne contenait pas ou plus de bacilles, nous les saignions par intervalles. Le sérum qu'ils nous fournissaient servait à traiter préventivement des cobayes, qui, ultérieurement, étaient tuberculisés ou bien à traiter, dans un but curatif, des cobayes qui, antécédemment, avaient été tuberculisés.

Les résultats que nous avons obtenus ont varié; mais, à coup sûr, certaines séries de dindons nous ont fourni un sérum actif et exerçant manifestement, comme le prouvaient des animaux témoins, une action retardante sur la marche de la tuberculose.

Comme on le voit, nos tentatives ne nous ont pas encore menés prés du but; mais elles nous ont du moins permis parfois de l'apercevoir.

MASSAGE DIRECT DU FOIE.

(N° 257 et *Thèse de De Frumerie*[1].)

Les indications du massage se multiplient chaque jour et chaque jour le *massage médical* prend en thérapeutique une place plus large. Nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de faire bénéficier les hépatopathes des services qu'il rend et si au *massage abdominal* n'agissant sur le foie qu'*indirectement*, il ne serait pas possible d'adjoindre ou de substituer des manœuvres *directes*. Nous avons trouvé en M. de Frumerie le praticien qui nous était nécessaire pour explorer ce champ encore indéfriché de la thérapeutique. Grâce à son concours, nous pouvons d'ores et déjà fixer la technique du massage direct du foie, en signaler les effets heureux et défavorables, en préciser les indications et contradictions.

TECHNIQUE. — Cette technique a été décrite tout au long dans la thèse de M. de Frumerie. L'*effleurage* en est la manœuvre initiale; agissant superficiellement il ne peut intéresser qu'une minime partie du lobe droit et une portion un peu plus grande du lobe gauche du foie. Il se fait au-dessus du bord costal gauche que l'on suit de près et en agissant dans les deux sens; on augmente un peu la pression au creux épigastrique là où le foie est le plus accessible.

L'*écrasement* se pratique ensuite, en pénétrant à la faveur des inspirations profondes jusqu'à la face antérieure puis à la face inférieure du foie. L'habitude permet au masseur qui pratique cette manœuvre de faire disparaître ses doigts presque entièrement sous le rebord costal, même chez les sujets à paroi résistante et d'avoir ainsi sous la main la face inférieure de l'organe sur laquelle il peut agir plus ou moins énergiquement (*pétrissage*).

M. de Frumerie a également fixé d'autres manipulations susceptibles d'être pratiquées et notamment celles qu'il décrit sous le nom de *vibrations*.

Quelle que soit d'ailleurs la manœuvre employée, ces recherches permettent d'affirmer la possibilité d'agir directement sur le foie et les voies biliaires par le massage.

BUT ET EFFETS. — Le massage direct du foie peut, *a priori*, agir soit sur la circulation intra-hépatique viciée, soit sur la circulation biliaire entravée, soit enfin sur les troubles fonctionnels de la cellule hépatique. Ce sont ces divers effets que nous avons recherchés chez une série de malades atteints d'affections hépatiques diverses.

Effets sur la circulation hépatique, sur le cœur et la circulation générale. — Pour nous rendre compte de ces effets, nous avons fait pratiquer avec prudence le massage

1. De Frumerie, *Le massage direct du foie*. Thèse Doct., Paris, 1901.

direct du foie, soit, dans des cas de cirrhoses veineuses ou biliaires avec gêne de la circulation portale plus ou moins marquée, soit dans des cas de congestions passives du foie d'origine cardiaque. Nous avons recherché les effets du massage sur la circulation intrahépatique même, sur la circulation générale, sur la circulation portale.

Les effets sur la circulation intrahépatique elle-même semblent assez constants et le plus souvent la diminution de volume du foie, sous l'influence du massage direct, est venue démontrer cet effet favorable.

Quant aux effets sur la circulation générale et la circulation portale, ils ont été tantôt favorables, tantôt défavorables; dans les deux cas l'influence du massage a paru évidente.

La polyurie (ou tout au moins le retour des urines au chiffre normal) a été en effet assez régulièrement constatée dans les cirrhoses soumises au massage et elle a paru en rapport avec l'amélioration du trouble circulatoire et la diminution de volume du foie, mais dans d'autres cas c'est au contraire le désordre de la circulation générale que nous avons constaté du fait de l'emploi du massage direct et par deux fois nous avons noté l'apparition de véritables crises d'asystolie provoquées par le massage. Chez une malade atteinte de cirrhose avec ictère d'origine syphilitique, le massage semble avoir déterminé une crise d'asystolie réflexe, analogue à celles qui ont été signalées dans les diverses affections gastriques ou hépatiques; cette malade en effet presenta, après une dizaine de séances de massage, des symptômes asystoliques très nets (tachycardie, œdème des membres inférieurs, pouls veineux jugulaire, etc.); la crise d'asystolie céda d'ailleurs rapidement après la cessation du massage. Dans un autre cas encore, concernant un emphysémateux avec insuffisance tricuspidienne et congestion passive du foie, le massage hépatique (pratiqué alors que les phénomènes asystoliques avaient depuis longtemps cessé, mais que le volume du foie tardait à redevenir normal) semble avoir amené la réapparition des symptômes asystoliques. Ces deux cas, dont le premier révéle la production par le massage d'une variété nouvelle d'asystolie réflexe, montrent combien le massage hépatique doit être prudent, et comment il convient de le cesser dés que l'on voit survenir des troubles circulatoires indiquant une action trop énergique.

Mais c'est surtout l'action sur la circulation portale qu'il était intéressant d'étudier. Les éléments d'appréciation eussent fait à peu près complètement défaut sans le nouveau signe précoce d'hypertension portale que nous avons décrit avec Lereboullet sous le nom d'*opsiurie*.

Ce signe, fourni par l'examen fractionné des urines, consiste dans le retard de l'élimination aqueuse de l'urine, qui, au lieu d'avoir son maximum dans la période digestive, le présente dans la période de jeûne. La recherche de ce signe précoce d'hypertension portale aux diverses phases du traitement permet de se rendre compte des effets du massage du foie. Un des cas les plus nets est celui que rapporte M. de Frume-

rie. Il s'agissait d'un malade atteint de cirrhose pigmentaire palustre et qui, porteur d'un très gros foie avec opsiurie très nette à son entrée à l'hôpital, a été très amélioré par le massage direct du foie. Les dimensions verticales de l'organe ont en effet diminué de 4 à 5 centimètres à la suite d'une dizaine de séances de massage et l'opsiurie a complètement disparu. D'autres cas semblables nous ont permis de conclure à l'action favorable du massage direct du foie sur la circulation portale.

Mais il n'en va pas toujours ainsi et parfois, au contraire, le massage semble exercer une action fâcheuse sur cette circulation. C'est ainsi que dans deux cas, l'un de cirrhose biliaire avec hypertension portale manifeste, l'autre de cirrhose alcoolique, le massage a semblé favoriser la production d'hémorragies gastro-intestinales.

Effets sur la circulation biliaire. — Dans les quelques cas d'ictère lithiasique et d'ictère catarrhal, où nous l'avons fait pratiquer, les résultats n'ont été démonstratifs ni dans un sens ni dans l'autre, mais le massage direct du foie semble *a priori* susceptible d'exercer une influence utile en favorisant la chasse biliaire.

Effets sur les fonctions du foie. — Nous avons ailleurs insisté sur les troubles fonctionnels du foie et leur division possible en troubles d'hypo- ou d'hyperfonctionnement et en viciation fonctionnelle, soit en *hyperhépatie, anhépatie* et *parhépatie.* Le massage hépatique a été pratiqué dans des cas répondant à ces trois types. C'est dans l'anhépatie qu'il paraît appelé à rendre des services, en stimulant l'activité de la cellule hépatique. Il a paru notamment efficace contre quelques cas de diabète par anhépatie, réserve faite toutefois de la possibilité de l'intervention d'autres facteurs; dans un cas où avant le massage il y avait 8 gr. 88 de sucre et 26 gr. 88 d'urée, le sucre avait disparu après quelques séances de massage et l'urée était remontée à 32 grammes. Par ses effets sur la glycosurie et l'azoturie, le massage direct du foie semble donc se comporter comme un stimulant des fonctions du foie.

Indications et contre-indications. — Les résultats que nous venons de résumer montrent, qu'à condition d'être pratiqué avec prudence, le massage du foie peut être employé avec avantage dans un certain nombre d'affections hépatiques.

Il semble devoir amener de bons résultats dans tous les cas où il y a gêne portale persistante démontrée par l'*opsiurie* : il peut être pratiqué dans certains cas de *congestion passive* du foie d'origine cardiaque, dans certains cas de *cirrhose veineuse* avec ou sans ascite, de *cirrhose biliaire,* et même de *cirrhose pigmentaire.* Sans doute, dans tous ces faits, on ne peut espérer obtenir une rétrocession marquée de tous les symptômes, mais on peut voir survenir une diminution très nette du volume du foie et la disparition de l'opsiurie montre que l'on a agi sur la circulation portale.

La *lithiase biliaire*, certains cas d'*ictère catarrhal* peuvent être justiciables du massage direct du foie qui, en facilitant la chasse biliaire, peut aider à l'atténuation des symptômes et favoriser la guérison.

Enfin, certaines maladies, à l'origine desquelles on peut invoquer un trouble fonctionnel du foie et parmi lesquelles le *diabète* doit être placé au premier rang, semblent justiciables du massage direct du foie ; c'est ainsi que plusieurs cas de *diabète par anhépatie* soumis au massage direct du foie ont été nettement améliorés ; en revanche cette méthode thérapeutique semble moins applicable dans le *diabète par hyperhépatie*. La *goutte* pourrait sans doute aussi, dans quelques cas, être justiciable du massage isolé du foie.

En regard de ces affections où l'on peut espérer une amélioration réelle et auxquelles on peut joindre la *cholémie simple familiale*, dans les cas où elle s'accompagne d'hypertrophie du foie, se placent toute une série d'autres états pathologiques où le massage est nettement contre-indiqué et pourrait même être dangereux : *kystes hydatiques du foie, abcès du foie, cancers du foie, cirrhoses graisseuses* de divers types, etc. D'ailleurs, même dans les cas où l'on peut retirer avantage du massage direct, il va de soi qu'il convient de surveiller de près les malades, afin de le cesser au moindre trouble indiquant que ce traitement est mal supporté et qu'on doit se rappeler la possibilité d'accidents du fait de son emploi (asystolie, hémorragies gastro-intestinales, etc.).

L'étude du massage direct du foie, quel que soit l'avenir réservé à cette méthode, nous a en tout cas montré qu'il y avait là une arme thérapeutique intéressante et digne d'être employée assez fréquemment, en raison de ses effets sur la circulation portale et sur l'activité fonctionnelle du foie.

ACTION DE DIVERS MÉDICAMENTS SUR LE CHIMISME GASTRIQUE.

(N°s 67, 69, 88 et *Thèse de Modiano*[1].)

Nous avons étudié l'action de divers médicaments et principalement celle du bicarbonate de soude, de l'acide chlorhydrique et de l'acide lactique sur le chimisme gastrique à l'état normal et à l'état pathologique.

Nos expériences sur le chimisme gastrique normal ont été faites chez le chien, les autres chez l'homme.

Avant nous déjà, quelques tentatives du même ordre que les nôtres avaient bien été faites, mais combien frustes et rudimentaires !

En possession d'une nouvelle méthode d'analyse du suc gastrique, celle de MM. Hayem et Winter, nous avons pu, enfin, aborder avec fruit de tels sujets.

Les résultats par nous obtenus furent d'abord mentionnés à la Faculté, par le professeur Hayem, dans son cours de 1891-1892, puis insérés dans son livre sur la *médication antidyspeptique* avant d'être publiés par nous-mêmes.

1. Modiano, *Recherches sur l'action du bicarbonate de soude et de l'acide lactique sur le chimisme stomacal des dyspeptiques*. Thèse Doct., Paris, 1894.

Action du bicarbonate de soude sur le chimisme gastrique.

Action sur le chimisme gastrique normal. — Nos recherches ont été faites sur un chien auquel nous avons pratiqué une fistule gastrique. Elles ont été poursuivies pendant deux années sur le même animal, dont la santé est demeurée constamment excellente.

Nous avons varié nos expériences, en introduisant dans l'estomac des eaux alcalines naturelles (eau de Vichy, source des Célestins; eau de Saint-Yorre, source Saint-Louis n° 1) et des eaux artificielles d'un faible titre (5 gr. 103 de bicarbonate de soude par litre), et d'un titre élevé (20 grammes de bicarbonate par litre), en les administrant seules ou en faisant ingérer simultanément, antérieurement, ou postérieurement, de la viande.

L'eau a été introduite dans l'estomac par la voie fistulaire, à la dose de 400 grammes, lorsqu'elle a été donnée seule; dans le cas contraire, sa quantité a été réduite à 200 grammes et un égal poids de viande de bœuf a été administré.

Chaque expérience a été faite dans des conditions identiques, au commencement de l'après-midi, l'animal n'ayant pris dans la matinée aucune nourriture.

Le contenu gastrique a été extrait de quart d'heure en quart d'heure jusqu'à une demi-heure, après la seule administration de l'eau et jusqu'à une heure après l'administration de l'eau et de la viande. Nos recherches ne visent, par conséquent, que l'action du bicarbonate de soude sur le *début* de la digestion gastrique.

Pour mesurer cette action, nous avons répété avec de l'eau distillée toutes les expériences faites avec les solutions alcalines, en nous plaçant dans les mêmes conditions.

Le chimisme stomacal de l'animal expérimenté s'est, à la vérité, modifié peu à peu pour devenir *plus intensif*, si bien qu'au bout de deux ans, il différait d'une façon appréciable du chimisme initial; mais comme les expériences faites avec les eaux alcalines et avec l'eau simple, dans les mêmes conditions, ont été poursuivies parallèlement, leurs résultats demeurent rigoureusement comparables.

Nous avons tout d'abord envisagé l'influence exercée sur le chimisme gastrique par l'introduction isolée dans l'estomac d'une solution alcaline : pour cette recherche, nous avons employé l'eau de Vichy-Célestins.

L'eau de Vichy-Célestins, il est indispensable de le rappeler ici, renferme par litre, 1 gr. 049 d'acide carbonique, 5,103 de bicarbonate de soude, 0,462 de bicarbonate de chaux, 0,328 de bicarbonate de magnésie, 0,315 de bicarbonate de potasse, 0,005 de bicarbonate de strontiane, 0,291 de sulfate de soude, 0,002 d'arséniate de soude, 0,001 de phosphate de soude, 0,060 de silice. Elle contient, en outre, une petite quantité de chlore, principalement combiné à l'état de chlorure de sodium. Il résulte

de nos dosages que le chlore total d'un litre d'eau de Vichy-Célestins s'élève à 0,360, et que, par conséquent, 100 grammes en contiennent 0,036.

Si l'on veut prendre une idée exacte de la modification apportée au chimisme gastrique par les principes que contient l'eau de Vichy-Célestins, il est donc nécessaire de soustraire ce chiffre 0,036 de ceux qui, dans nos expériences, représentent la teneur du suc stomacal extrait au bout d'un quart d'heure et d'une demi-heure en chlore total et en chlore inorganiquement combiné.

Cette remarque étant faite, du rapprochement et de la comparaison des chiffres que nous a fournis l'analyse découle cette observation que la digestion de l'eau de Vichy-Célestins (au moins pendant la demi-heure qui suit son introduction dans l'estomac) se différencie de celle de l'eau distillée par l'alcalinité du contenu gastrique, par sa teneur plus faible en chlore total et en chlore combiné aux substances organiques.

Nous avons recherché ensuite l'influence du bicarbonate de soude sur la digestion gastrique en le faisant ingérer soit une heure après la viande, soit une demi-heure avant. L'eau de Vichy-Célestins, seule encore, a été utilisée pour cette étude.

L'administration de l'eau de Vichy une heure après la viande a une action d'une grande netteté, elle abaisse au moins pendant une demi-heure le taux acide du contenu stomacal et les chiffres qui expriment sa teneur en chlore total et en chlore organiquement combiné.

L'administration de l'eau de Vichy une demi-heure avant la viande est également suivie pendant une demi-heure d'une diminution dans l'acidité du contenu gastrique; mais ses autres effets sont peu décisifs. Si l'on tient compte de la présence d'une petite proportion de chlore dans l'eau des Célestins, l'on peut admettre une légère action dépressive sur le chlore total. Les combinaisons organiques du chlore sont également amoindries; mais, par contre, l'acide chlorhydrique libre se produit en quantité anormale.

En dernier lieu, nous avons étudié l'action du bicarbonate de soude sur le chimisme stomacal, en l'administrant en même temps que la viande. Nous avons reconnu qu'il en modifie la formule d'une façon appréciable.

A *haute dose*, il impose pendant la première demi-heure la réaction alcaline au contenu stomacal. L'acidité n'apparaît qu'au bout de ce temps pour augmenter progressivement.

L'augmentation du chlore total est initialement, c'est-à-dire pendant le premier quart d'heure, très notable; elle est moins accusée après une demi-heure et devient nulle au bout de trois quarts d'heure.

Les combinaisons organiques du chlore font défaut, de même que l'acidité pendant une demi-heure et se montrent pour augmenter graduellement à partir de ce moment.

Bref, à haute dose, le bicarbonate de soude a une action telle sur le contenu

stomacal, qu'au bout d'une heure, celui-ci n'est pas beaucoup plus riche en acide et en chlore organiquement combiné que le contenu stomacal normal après une demi-heure.

A *faible dose*, le bicarbonate de soude a sur le chimisme gastrique une action beaucoup moins intense, mais orientée dans le même sens.

Il entraîne une diminution de l'acidité qui, notable pendant un quart d'heure, est moins sensible au bout d'une demi-heure et disparaît après trois quarts d'heure.

Il détermine une augmentation du chlore total, peu considérable à la vérité, mais certaine et se poursuivant de même que l'affaiblissement du degré acide pendant une demi-heure pour disparaître au bout de trois quarts d'heure.

Quant à son action dépressive sur les combinaisons organiques du chlore, elle est minime, inconstante même et lorsqu'elle existe au bout d'un quart d'heure, devient déjà douteuse après une demi-heure.

Action sur le chimisme gastrique pathologique. — L'action du bicarbonate de soude avait déjà été expérimentée dans l'hyperpepsie, non dans l'hypopepsie. Nous avons comblé cette lacune, avec la collaboration de notre élève Modiano, qui, sur ce sujet, a écrit sa thèse.

Nos observations ont été recueillies chez plusieurs sujets hypopeptiques chez lesquels nous avons pu pratiquer le *tubage en série continue* jusqu'à deux heures et demie après le repas d'épreuve.

Les résultats que nous avons obtenus se sont montrés d'ailleurs en tous points superposables à ceux que nous avions prévus en nous fondant sur l'action exercée par le bicarbonate de soude chez le chien à l'état physiologique.

Pris en même temps que le repas d'épreuve aux doses de 0 gr.50, 1 gramme, 2 gr. 50, 5 grammes, 10 grammes, le bicarbonate de soude déprime le processus chimique stomacal, d'une façon d'autant plus notable, que la dose en est plus élevée : l'acidité initiale baisse, fait place à la neutralité ou même à l'alcalinité. Le chlore total, l'acide chlorhydrique libre, le chlore en combinaison organique baissent; avec de fortes doses, même, la chlorhydrie devient à peu près nulle. Les rapports qui existent entre le chlore total et le chlore en combinaison inorganique, ainsi que le rapport α du professeur Hayem participent à la dépression générale.

Pris une demi-heure avant le repas et à la dose de 1 gramme, le bicarbonate de soude, au contraire, excite le travail de l'estomac et le précipite.

Enfin, si l'*action immédiate* du bicarbonate de soude se montre opposée, selon qu'il est ingéré en même temps que les aliments ou antérieurement à eux, il n'en est pas de même de son *action éloignée*.

Ayant prescrit 1 gramme de bicarbonate de soude une demi-heure avant le déjeuner pendant 21 jours successifs (la durée d'une saison à Vichy) à une malade

hypopeptique, et ayant, au bout de ce temps, soumis son estomac à un nouvel examen, nous avons relevé une légère accélération du processus chimique. Il en a été de même chez un malade auquel le bicarbonate de soude avait été administré pendant les repas.

On peut donc *conclure* que, *dans l'hypopepsie*, ingéré *en même temps* que le repas, le bicarbonate de soude exerce une *action immédiate défavorable* et une *action éloignée favorable*; qu'administré *quelque temps avant le repas*, il exerce une *action immédiate* et une *action éloignée également favorable*; que, par conséquent, *dans l'hypopepsie, le bicarbonate de soude doit être prescrit à jeun, quelque temps avant le repas.*

Action de l'acide chlorhydrique sur le chimisme gastrique.

Notre étude sur l'acide chlorhydrique s'est bornée à l'état normal. Sur un chien à fistule gastrique nous avons introduit dans la cavité de l'estomac, en même temps que de la viande, des solutions d'acide chlorhydrique à des titres divers.

Dès le premier quart d'heure, nous avons constaté une excitation du processus stomacal se poursuivant jusqu'au bout de la première heure : le chlore total, le chlore en combinaison organique, l'acidité sont excessifs. L'augmentation de l'acidité n'est pas due à la présence d'une forte proportion d'acide chlorhydrique libre, mais à l'exagération du chlore en combinaison organique, l'acide chlorhydrique introduit libre se fixant rapidement sur les matières albuminoïdes. Après une demi-heure le liquide est abondant, puis il diminue rapidement, contrairement à ce que l'on voit après emploi de l'acide lactique.

Action de l'acide lactique sur le chimisme gastrique.

Action sur le chimisme gastrique normal. — De nos recherches, les unes ont été faites chez un chien à fistule gastrique, les autres chez un chien, dans l'estomac duquel l'acide lactique en solution était porté au moyen d'une sonde qui, munie d'un appareil aspirateur, était également utilisée pour l'extraction du contenu stomacal.

Nous avons poursuivi, en ce qui concerne l'action de l'acide lactique sur le chimisme gastrique, 3 séries d'expériences.

Dans chaque expérience de la première série, nous avons fait ingérer à un chien, à jeun depuis 24 heures, 200 grammes de viande bouillie, puis, aussitôt, nous avons introduit dans son estomac 200 centimètres cubes d'une solution d'acide lactique, dont le titre acide, exprimé en acide chlorhydrique, était tantôt de 6, tantôt de 3 pour 1000 ; pour obtenir le titre 6, il fallait additionner 1 litre d'eau de 20 grammes d'acide lactique, et pour obtenir le titre 3 de 10 grammes.

Dans les expériences de la deuxième série nous avons fait ingérer à un chien, à jeun depuis 24 heures, 200 grammes de viande bouillie et aussitôt nous avons porté dans son estomac 400 grammes d'une solution d'acide lactique tantôt du titre acide de 6 pour 1000, tantôt du titre de 1,5 pour 100.

D'expériences comparatives faites avec de l'eau simple, nous avons pu déduire que l'acide lactique posséde sur le début de la digestion gastrique une action marquée. Il entrave cette digestion, ainsi que le prouve l'abaissement des chiffres qui expriment la richesse du contenu stomacal en chlore total et en acide chlorhydrique libre ou combiné. Ses effets sont d'autant plus sensibles que la dose en est plus élevée, et lorsque celle-ci est notable, il peut aller jusqu'à annihiler presque complètement le travail chimique de l'estomac.

L'acide lactique éléve initialement le taux acide de la masse stomacale; cela se conçoit aisément. Très marquée, lorsque l'acide a été administré à haute dose, l'hyperacidité baisse ensuite peu à peu. Vraisemblablement l'acide lactique suscite dans la muqueuse stomacale un courant exosmotique qui a pour conséquence un afflux de liquide dans la cavité gastrique, la dilution de son contenu et aussi la diminution de son acidité. Cette hypothèse, du moins, est rendue plausible par la présence, dans l'estomac, d'une grande quantité de liquides consécutivement à l'emploi de l'acide lactique.

Il restait à déterminer la destinée du bol alimentaire dans les conditions expérimentales où nous nous étions placés. Etait-il évacué par l'estomac dans l'intestin, non digéré, ou bien finissait-il par subir les modifications chimiques normales, en d'autres termes, l'acide lactique occasionnait-il l'indigestion gastrique, ou bien retardait-il seulement le processus gastrique physiologique? A ces questions répond notre troisième série d'expériences.

Cette série a été faite chez un animal dans l'estomac duquel nous avons introduit 400 grammes d'une solution d'acide lactique, immédiatement aprés lui avoir fait ingérer 200 grammes de viande et à qui, au lieu d'extraire la *totalité* du contenu gastrique au bout d'un laps de temps déterminé, nous en avons d'heure en heure extrait une *partie*, suffisante cependant pour l'analyse, en commençant tour à tour au bout d'une heure, au bout de deux heures, au bout de trois heures, au bout de quatre heures et en continuant jusqu'à la cinquième heure.

Les résultats obtenus, comparés à ceux fournis par l'introduction dans l'estomac, en même temps que la viande, de simple eau distillée, montrent avec une grande netteté que l'acide lactique à haute dose, c'est-à-dire à la dose de 8 grammes, n'occasionne pas l'*indigestion* gastrique. Il entrave le travail chimique de l'estomac, au point de l'annihiler tout d'abord. Il lui permet ensuite de s'effectuer peu à peu, si bien qu'au bout de la troisiéme heure, il atteint à peu prés le point où le conduit en une heure le processus physiologique. Ultérieurement, il se parachève entièrement et

l'intestin reçoit de l'estomac, comme à l'état normal, le bol alimentaire sous la forme de chyme.

En un mot, l'administration de l'acide lactique permet de réaliser une véritable *bradypepsie* et l'on conçoit que la thérapeutique puisse rationnellement l'utiliser dans certains cas pathologiques.

Action sur le chimisme gastrique pathologique. — Effectivement, nous avons eu recours, avec succès, à l'acide lactique, en vue de lui emprunter son action retardante sur le travail stomacal dans certains cas d'évacuation hâtive du chyme.

En outre, Modiano ayant, sur nos conseils et sous notre direction, essayé l'action de cet acide dans l'hypopepsie, en a obtenu les effets attendus, à savoir la *bradypepsie avec hypersécrétion* et de plus, une légère hyperchlorhydrie tardive.

Malgré son action physiologique intéressante, l'acide lactique n'a guère pris de place en thérapeutique : cependant M. Mathieu l'emploie et l'un de ses élèves lui a consacré sa thèse.

ASEPSIE INTESTINALE.

(Nos 68, 75, 79, 83, 85, 92, 98, 102, 160 et *Thèse de Dardelin*[1].)

Depuis une déjà longue série d'années, nous poursuivons, soit seul, soit avec diverses collaborations et nous rappellerons celles de Lion, Dominici et Galbrun, des recherches sur l'*asepsie intestinale.* Nous avons dû commencer par déterminer le chiffre des microbes que contiennent à l'état normal les divers segments du tube digestif chez l'animal et les fèces chez l'animal et chez l'homme; puis nous avons tenté de jeter quelque lumière sur l'un des points de l'obscure et complexe question de la multiplicité des espèces ou des variétés de germes que renferment les fèces humaines; nous avons ensuite étudié les effets biologiques de l'un des poisons élaborés dans l'intestin ; enfin, après avoir définitivement détruit la légende du rôle antiseptique excercé par le suc gastrique, nous avons, en dernier lieu, abordé l'important problème de la destruction thérapeutique des bactéries intestinales.

Nos multiples notes sur ce sujet sont colligées dans la thèse de notre élève, Dardelin.

Nombre physiologique des bactéries gastro-intestinales.

Pour calculer le chiffre des germes du tube digestif, nous nous sommes adressés non à la coloration, que nous avons cependant mise à l'essai, mais à la culture. Il va

1. Dardelin, *L'asepsie intestinale.* Thèse Doct., Paris, 1898.

de soi que les nombres obtenus sont inférieurs à la normale et peut-être assez éloignés d'elle, puisque les diverses espèces bactériennes, notamment les anaérobiques, ne poussent point dans les conditions par nous adoptées.

Nombre des bactéries des fèces. — Nous avons dénombré les germes des fèces chez deux hommes adultes soumis à une alimentation ordinaire, chez deux chiens nourris de pain et de viande et chez deux lapins nourris de choux, earottes, son.

Nous avons trouvé une moyenne de 67,000 et de 80,000 germes par milligramme, dans les matières fécales de l'homme ; une moyenne de 21,000 et de 25,000 germes dans les matières fécales du chien ; une moyenne de 35 et 48 germes (moisissures comprises) dans les matières fécales du lapin.

Les fèces humaines sont donc, dans les conditions de l'alimentation habituelle, exceptionnellement riches en micro-organismes.

Chez le premier des deux hommes sur lesquels ont porté nos expériences, nous avons relevé le poids quotidien du bol fécal : la moyenne en a été de 175 grammes. Ce sujet évacuait donc chaque jour par la voie intestinale 11.725,000,000 de microbes (près de 12 milliards).

Nombre des bactéries du tube digestif. — Pour opérer le dénombrement des germes contenus dans les diverses parties du tube gastro-intestinal, nous avons sacrifié deux chiens, l'un deux heures et demie et l'autre trois heures et demie après un repas composé de pain et de viande.

Nous avons trouvé une moyenne de 50,000 germes dans l'estomac, de moins de 30,000 dans le duodénum, de 50 à 80,000 dans le jéjunum, de 100,000 dans l'iléon et de 30,000 enfin, dans le rectum.

En lisant ces chiffres, l'on est surpris par le nombre élevé des micro-organismes que contient l'estomac à une période avancée de sa digestion, alors que la soi-disant action microbicide du suc gastrique aurait dû s'exercer, et il est assez inattendu de constater que le chyme contient plus de micro-organismes que les matières fécales.

Brusquement, au commencement de l'intestin grêle, le chiffre des microbes s'abaisse. De tous les segments du tube gastro-intestinal, le duodénum se montre le plus pauvre en germes. De ce fait, l'explication réside sans doute, au moins en partie, dans la dilution du contenu duodénal, par les sucs abondants du foie, du pancréas et de l'intestin lui-même.

Du pylore jusqu'à la valvule de Bauhin, le nombre des micro-organismes ne cesse ensuite de s'accroître. Il est plus élevé dans le jéjunum que dans le duodénum, dans l'iléon que dans le jéjunum. Parvenu à son summum, il se montre environ quatre fois égal au chiffre des bactéries que contiennent les matières fécales.

Puis brusquement, de nouveau, à partir du cæcum, les germes se font plus rares.

Les colonies liquéfiantes, notamment, très nombreuses dans l'estomac, nombreuses encore dans l'intestin grêle, disparaissent presque entièrement. Le microbisme prend le type de celui des fèces. Il faut vraisemblablement chercher dans l'appauvrissement du contenu intestinal en substances nutritives la raison de cette raréfaction des bactéries. L'on conçoit que la concurrence vitale entre les germes en devienne plus active et que la disparition des espèces et des individualités chétives en soit la conséquence.

Colibacille et paracolibacilles.

D'après la description que donna Escherich du *bacterium coli commune* et les recherches consécutives de nombreux auteurs, ce microbe présente les caractères suivants : c'est un bacille mobile, ne liquéfiant pas la gélatine, poussant abondamment sur la pomme de terre, faisant coaguler le lait, fermenter la lactose et donnant la réaction de l'indol dans les milieux peptonisés.

L'étude que nous avons faite des selles de quinze adultes nous a montré qu'à côté du bacterium coli commune, muni de tous les caractères spécifiques ci-dessus, on rencontre toute une série de types, associés ou isolés, qui s'éloignent plus ou moins du type complet. Dans celui-ci, même, les différentes fonctions ou propriétés varient en intensité d'une façon considérable ; la mobilité, par exemple, extrême dans certaines cultures, est très notablement moindre dans d'autres échantillons, à ce point que la recherche des éléments mobiles exige parfois une grande et longue attention. De même voit-on, à tous les degrés, suivant les échantillons isolés, la réaction de l'indol, la fonction fermentative, le pouvoir de coagulation du lait, ici très intenses, là à peine appréciables.

On rencontre, enfin, des variétés qui s'écartent du type complet par l'abolition absolue d'une quelconque ou de plusieurs de ces fonctions. Si l'on tenait compte, non seulement de l'existence ou de l'absence, mais encore du degré d'intensité de ces différentes fonctions ou propriétés, on pourrait donc créer toute une série de types s'écartant progressivement de celui du bactérium coli jusqu'à en différer au point de n'avoir plus de commun avec lui que les caractères grossiers des cultures sur milieux solides.

Mais quelle est la valeur et l'importance de ces diverses fonctions? l'absence de l'une d'elles suffit-elle à créer une barrière infranchissable? ou bien ne faut-il voir là que des propriétés d'ordre secondaire, pouvant varier dans certaines circonstances et faut-il considérer tous les microbes en question comme des variétés d'une même espèce?

La possibilité de modifier certains micro-organismes, le pyocyanique, par exemple, au point de créer des races se perpétuant avec leurs caractères nouveaux, permet de supposer que le colibacille et les germes voisins se rattachent à un type ancestral

unique. Mais on ignore encore et les influences sous lesquelles se sont faites les déviations du type originel, et le degré de fixité des types effectués.

Quoi qu'il en soit, en tenant compte de l'absence complète de l'un ou de plusieurs des caractères du colibacille pur, nous avons décrit, à côté de lui, cinq types principaux auxquels nous avons donné l'appellation généralement adoptée de *paracolibacilles*.

1° Le *paracolibacille du 1er type* diffère du bacterium coli commune par son *immobilité*. Il présente deux variétés : l'une *opaque* (cultures épaisses, jaunâtres), n'est autre que le *bacille lactique*, décrit par Pasteur, étudié par Hueppe puis par Escherich sous le nom de *bacillus lactis aerogenes*; l'autre *transparente* (colonies minces et bleutées sur gélatine), à laquelle se rattache le *bacille d'endocardite* que nous avons décrit avec Lion;

2° Le *paracolibacille du 2e type* se distingue du colibacille par son *impuissance à engendrer de l'indol*;

3° Celui du 3e *type*, par *son défaut d'action sur la lactose*;

4° Celui du 4e *type*, à la fois par *son immobilité et son inaptitude à faire de l'indol*;

5 Enfin celui du 5e *type*, à la fois par son *immobilité*, *son inaptitude à faire de l'indol et son inaction sur la lactose*.

Poisons colibacillaires.

Des preuves indirectes de la réalité d'une intoxication entérigène avaient été fournies; nous en avons apporté une directe, par suite décisive, lorsque nous avons montré, pour la première fois, que le colibacille extrait des selles normales et cultivé, engendre *in vitro* des poisons dont nous avons déterminé, chez le lapin, par injection intra-veineuse, le degré de toxicité et l'action biologique.

On peut distinguer, dans l'empoisonnement produit dans ces conditions, trois phases successives.

La première est marquée par de l'affaiblissement musculaire allant jusqu'à la résolution complète, par des tremblements fibrillaires, de la mydriase, de l'anesthésie cutanée et sensorielle, par une somnolence progressive aboutissant au coma.

Dans la deuxième phase, à ces symptômes s'ajoutent des secousses convulsives, du nystagmus, de l'hyperexcitabilité réflexe de la peau et des organes des sens.

Enfin, à la troisième phase, le myosis remplace la mydriase et se produit une contracture tétanique généralisée, d'une violence inouïe, qui se prolonge jusqu'à la mort.

La respiration cependant, tout d'abord accélérée, devient ensuite ample et saccadée, puis se suspend à l'apparition de la crise tétanique. Le cœur est peu modifié et bat encore, quoique faiblement, après l'ouverture des animaux.

Les lapins, chez lesquels l'intoxication a été portée assez loin pour que la crise

tetanique apparaisse, succombent toujours immédiatement. Lorsque les deux premières phases, au contraire, n'ont pas été dépassées, les symptômes qui appartiennent à celles-ci se dissipent rapidement, les animaux sortent de l'intoxication aiguë pour entrer dans une intoxication chronique dont les principales manifestations sont la somnolence, la perte des forces, l'émaciation et la diarrhée. Cet état peut aboutir à la guérison, mais, le plus souvent, la mort dans l'hypothermie en est la conséquence et, à l'autopsie, l'intestin se montre congestionné, semé d'ulcérations et d'escarres.

Pouvoir bactéricide de l'acide chlorhydrique libre et combiné.

Si le tube digestif, stérile chez le fœtus, se peuple dès la naissance, c'est que les microbes y peuvent pénétrer par l'une et l'autre extrémité et que, notamment, l'infection par la bouche s'effectue malgré le suc gastrique.

Nous nous sommes livrés à un certain nombre d'expériences, qui établissent expressément que, contrairement à certaines conclusions, l'acide chlorhydrique stomacal est incapable de détruire les microbes au passage et de les empêcher d'infecter le canal intestinal.

Notre étude a porté sur divers microbes, mais plus spécialement sur le colibacille, et elle a été pratiquée dans deux conditions bien différentes : d'une part, les germes étant semés dans l'eau distillée, d'autre part, dans le bouillon peptonisé.

Les résultats obtenus avec l'eau distillée se résument ainsi :

L'eau qui contient 0,193 pour 100 d'acide chlorhydrique et au delà est microbicide pour le bacille d'Escherich, en un quart d'heure.

L'eau qui contient 0,148 pour 100 d'acide chlorhydrique n'est pas microbicide en un quart d'heure, mais l'est en une demi-heure.

L'eau qui contient 0,095 pour 100 d'acide chlorhydrique est microbicide en une heure ; celle qui en renferme 0,080 pour 100 n'étant pas microbicide dans le même laps de temps.

Enfin, l'eau qui contient 0,047 pour 100 d'acide chlorhydrique n'est pas microbicide en deux heures, mais l'est en moins de vingt-quatre heures.

Avec le bouillon, les résultats que nous avons obtenus ont été les suivants :

Le bouillon dont l'acidité est élevée au moyen de l'acide chlorhydrique jusqu'à 0,209 pour 100 permet un développement rapide et abondant du bacille d'Escherich.

Lorsque l'acidité en est portée à 0,240 pour 100, le développement du bacille est gêné.

Enfin, lorsque l'acidité atteint 0,272 pour 100, non seulement le bacille cesse de se multiplier, mais il ne tarde pas à mourir.

Tels sont, du moins, les résultats que nous a donnés le bouillon de bœuf sur lequel ont porté la plupart de nos expériences.

L'action remarquablement plus intensive de l'acide chlorhydrique sur le bacille d'Escherich, lorsqu'il est semé dans l'eau, que lorsqu'il est semé dans le bouillon, s'explique aisément par l'état différent où se trouve cet acide dans les deux conditions.

Dans l'eau distillée, il demeure *libre* et agit en qualité d'acide libre sur les germes qu'elle renferme.

Dans le bouillon, au contraire, il se *combine* immédiatement avec des substances organiques, pour donner naissance à des chlorhydrates en présence desquels se trouvent, en réalité, les microbes.

Ainsi, le bouillon de bœuf, qui se montrait microbicide lorsque son acidité atteignait 0,272 pour 100, ne renfermait pas trace d'acide chlorhydrique libre et il fallait en porter le taux acide à 0,628 pour 100 pour voir une partie de l'acide chlorhydrique demeurer à l'état de liberté.

Les effets des acides lactique et tartrique sont, de même, profondément différents, selon que les microbes sont semés dans l'eau ou dans le bouillon.

La résistance du bacille d'Escherich aux acides, et notamment à l'acide chlorhydrique, explique la possibilité qu'il a, introduit dans les voies digestives, de franchir l'estomac sans être détruit, pour pulluler dans le tube intestinal.

De deux choses l'une, en effet, ou ce bacille est introduit dans l'estomac avec de l'eau simplement, ou ingéré en même temps que des aliments.

Or, dans les deux cas, l'acide chlorhydrique, libre ou combiné, ne se produit pas en quantité suffisante et n'exerce pas son action suffisamment longtemps pour qu'il puisse être microbicide.

Chez le chien également, dont le chimisme gastrique cependant est puissant et rarement vicié, il en est de même, ainsi que nous l'avons prouvé par des expériences portant sur deux animaux auxquels nous avions pratiqué des fistules gastriques.

Sans vouloir généraliser le résultat de nos expériences, nous avons montré cependant que nos conclusions étaient applicables également au bacille d'Éberth et au bacille virgule du choléra.

Désormais et de par l'examen bactériologique direct du chyme et de par l'étude comparée du chimisme gastrique et de l'action microbicide de l'acide chlorhydrique libre et combiné, il est donc établi que l'*estomac ne peut jouer vis-à-vis de l'intestin le rôle d'organe de désinfection préalable.* Si on a été conduit à des conclusions contraires, c'est que, d'une part, l'on n'avait pas pratiqué l'examen bactériologique du chyme et que, d'autre part, l'on avait estimé en acide chlorhydrique libre l'acidité de l'estomac; or, une très faible partie seulement de l'acide chlorhydrique stomacal demeure à l'état libre, la plus grande partie se combine et à l'état de combinaison, c'est-à-dire d'affinité chimique satisfaite, il n'est que faiblement et insuffisamment microbicide.

Asepsie intestinale thérapeutique.

Si l'estomac n'est pas capable d'aseptiser les liquides et les aliments qui sont introduits dans sa cavité et ainsi d'empêcher la sepsie intestinale, le thérapeute peut s'efforcer, dans certaines conditions pathologiques que nous n'avons pas à envisager, de réaliser celle-ci.

Nous avons poursuivi de longues et minutieuses recherches sur l'action des divers régimes, carné, végétal, lacté, mixte, sur le microbisme intestinal. La plus grande partie de celles-ci est encore inédite, mais nous avons fait connaître les remarquables effets d'asepsie qu'amène le régime lacté, au moins vis-à-vis des espèces aérobies des fèces et du tube digestif. Après un résumé de nos expériences sur ce point, nous donnerons un aperçu de celles que nous avons faites sur l'asepsie par la purgation et par l'antisepsie.

Asepsie intestinale par le régime lacté. — Le régime lacté exerce une action puissante sur le chiffre des microbes que contiennent les fèces de l'homme et des animaux.

Nous avons soumis un homme adulte normal, dont les fèces renfermaient, dans les conditions de l'alimentation ordinaire, 67,000 germes par milligramme, à l'alimentation lactée intégrale pendant 5 jours. Au bout de 2 jours, les fèces ne contenaient plus que 14,000 microbes; au bout de 3 jours, 5,000; après 4 jours, 4,000; après 5 jours, 2,250. Le poids du bol fécal qui, chez ce sujet, soumis à la nourriture habituelle, atteignait 175 grammes, s'était réduit à 73 grammes, et ainsi, le nombre des microbes quotidiennement éliminés par la voie intestinale était tombé de 11,725,000,000 à 164,250,000. Bref, le régime lacté avait eu pour effet de réduire le microbisme des fèces à 1/71e du taux physiologique.

Ce résultat a été obtenu après l'emploi du lait non stérilisé. Chez une malade qui depuis 20 jours était au régime lacté absolu et qui depuis 10 jours ne prenait que du lait stérile, nous avons noté l'existence dans les fèces de 3,000 microbes par milligramme, c'est-à-dire un chiffre peu différent de celui obtenu dans notre premier cas et non inférieur à lui.

Dans les fèces du chien se produisent les mêmes modifications sous l'action du régime lacté : le nombre des microbes y tombe de 21,000 ou 25,000 par milligramme à 500 ou 1,000.

Chez le lapin, le lait non stérilisé élève le chiffre des germes d'une façon relative et l'abaisse d'une façon absolue. A deux animaux dont les fèces contenaient par milligramme 35 et 48 germes, nous avons fait prendre exclusivement du lait non stérile pendant 20 jours. De 35, le nombre des microbes s'est élevé à 57, et de 48 à 89. Avant l'administration du lait, le poids quotidien des fèces était, chez le premier animal, de

175 grammes, chez le second, de 111 grammes, le nombre des microbes éliminé de 6,125,000 et 5,328,000; le régime lacté ayant réduit à 5 grammes le poids quotidien des féces, on voit que le chiffre des microbes était tombé à 285,000 et 445,000.

Le lait stérilisé abaisse le chiffre des germes chez le lapin d'une façon relative et d'une façon absolue. Après avoir été soumis pendant 20 jours au régime du lait non stérile, les deux animaux sur lesquels nous avons expérimenté ont été nourris de lait stérilisé. De 57 et 89, le nombre des germes est tombé à 7 et 10. Ils n'ont plus ainsi quotidiennement éliminé par la voie intestinale que 55,000 et 50,000 microbes, c'est-à-dire un nombre de microbes égal à 1/175e et à 1/106e du chiffre normal.

L'action du lait ne s'exerce pas seulement sur les féces, mais sur la totalité du contenu gastro-intestinal.

Nous avons montré que chez le chien nourri de pain et de viande l'estomac renferme prés de 50,000 germes par milligramme à une période avancée de la digestion gastrique, que le duodénum en contient un peu moins de 30,000, que dans l'intestin gréle le nombre des bactéries s'élève progressivement du pylore à la valvule de Bauhin et que dans l'iléon il dépasse 100,000, enfin que dans le gros intestin il est d'un peu plus de 30,000.

Chez un chien soumis depuis deux semaines au régime exclusif du lait l'estomac ne contenait plus que 100 germes, le duodénum, 50, le jéjunum, 100, l'iléon, 1,300, et le gros intestin, 1,275.

Le régime lacté avait donc amené une asepsie presque absolue du tube digestif.

Cette action du lait ne procéde pas d'une vertu antiseptique. On sait depuis longtemps que le lait est un excellent milieu de culture et nous avons constaté nous-mêmes que dans le lait le colibacille se multiplie deux fois plus abondamment que dans le bouillon peptonisé ordinaire.

Vraisemblablement, interviennent ici des facteurs multiples : la digestibilité de cet aliment, son absorption presque complète et le faible pouvoir nutritif des résidus qu'il laisse; les processus chimiques dont il devient le siège, notamment dans la cavité gastrique; enfin, peut-être, les modifications qu'il apporte au chimisme de l'estomac.

Quoi qu'il en soit, ces faits expliquent essentiellement les services incomparables que rend le régime lacté intégral dans les dyspepsies gastriques accompagnées de pullulations microbiennes, dans les entérites aiguës ou chroniques, accompagnées de diarrhée, dans la fièvre typhoïde, la dysenterie, etc.

Ils expliquent aussi l'utilité du régime lacté dans les affections hépatiques qui, atteignant son pouvoir antitoxique, permettent l'hypertoxicité des urines, avant-coureur du syndrome de l'insuffisance hépatique.

Ils expliquent enfin les effets merveilleux du régime lacté dans les néphrites et principalement chez les urémiques qu'il désintoxique en annihilant la formation des toxines microbiennes dans le tube digestif.

Asepsie intestinale par la purgation. — Nous avons administré à un homme adulte sain, le matin à jeun, un purgatif composé de 15 grammes de sulfate de soude et de 15 grammes de sulfate de magnésie.

Six évacuations se sont produites le jour même, atteignant le poids total de 1 kil. 510. Le nombre des microbes contenus dans chacune d'elles par milligramme s'est montré de 1° 312,000; 2° 280,800; 3° 284,000; 4° 228,400; 5° 268,320; 6° 260,000. En moyenne, le nombre des microbes a donc été de 272,253 par milligramme et le nombre total des microbes éliminés dans la journée de 411,102,030,000, c'est-à-dire de plus de 411 milliards.

Les fèces du sujet de cette expérience, dans les conditions normales, contenaient 67,000 germes par milligramme et le chiffre total des microbes éliminés quotidiennement par lui était de 12 milliards environ. Sous l'action du purgatif, l'élimination était donc devenue trente-quatre fois plus active.

Il est probable que le chiffre de 272,253 qui exprime le microbisme numérique moyen d'un individu soumis à l'action purgative est voisin de celui que l'on obtiendrait par le dénombrement des microbes de l'iléon. Il est environ quatre fois égal à celui que fournit la numération des microbes des fèces normales (67,000); chez le chien de même, on compte quatre fois plus de microbes dans l'iléon (100,000) que dans les fèces (25,000).

Il est également probable que le chiffre de 411 milliards s'approche sensiblement de celui qui exprime le microbisme numérique total du tube digestif.

La purgation, qui amène une augmentation remarquable du nombre des germes contenus dans les fèces, entraîne sans doute aussi un accroissement de leur virulence, puisque les microbes de l'intestin grêle sont plus virulents que ceux du gros intestin.

S'il est possible que la multiplication dans l'intestin des microbes qui l'habitent et l'exaltation de leur virulence puissent amener la production de la diarrhée, il est donc certain d'autre part — et cette notion nous paraît digne d'être retenue — que la diarrhée entraîne une augmentation du nombre et de la virulence des germes des fèces.

L'action purgative des sulfates de soude et de magnésie, chez le sujet sur lequel nous avons expérimenté, s'est poursuivie le lendemain du jour de leur ingestion et s'est traduite le matin de ce jour par une selle diarrhéique contenant 55,000 microbes par milligramme et près de 20 milliards en totalité.

Mais le surlendemain les fèces avaient repris leurs caractères normaux. Leur poids était de 430 grammes; elles étaient donc abondantes; par contre elles étaient extrêmement pauvres en germes puisqu'elles n'en contenaient que 1,350 par milligramme et en totalité, par conséquent, 580,500,000, c'est-à-dire un peu plus d'un demi-milliard.

Si l'on se rappelle que, dans les conditions normales, 12 milliards de microbes

étaient éliminés, on voit que, malgré l'abondance des féces, le nombre des germes s'était réduit au 20[e] environ du chiffre normal.

Le purgatif avait donc désinfecté l'intestin et amené une asepsie, sinon absolue, du moins remarquable de ce canal.

Il est probable que la durée de cette asepsie est fort courte et que rapidement les féces reprennent leur type microbien habituel, mais nous ne pouvons appuyer cette manière de voir sur aucune expérience.

Nous avons établi que le régime lacté est capable d'amener une asepsie presque absolue du tube digestif. Son action, lente et progressive, ne produit son plein effet qu'au bout de cinq jours, mais elle est soutenue, c'est-à dire qu'elle s'exerce aussi longtemps qu'est maintenu le régime lui-même. L'on ne saurait demander aux purgatifs une asepsie persistante, mais ils opèrent avec une grande rapidité; leur vertu désinfectante est donc inverse de celle du lait et pour ainsi dire complémentaire.

Asepsie intestinale par l'antisepsie. — Nous nous sommes servis, comme antiseptique, du *benzonaphtol*, et nos recherches ont été faites sur les féces d'un adulte sain, soumis à une alimentation mixte régulière.

L'expérience que nous avons faite, et dont les résultats sont consignés dans le tableau ci-après, a duré 37 jours. Elle a compris cinq périodes distinctes :

1° Une période de 3 jours pour établir une moyenne du microbisme fécal normal de notre sujet;

2° Une période de 10 jours, pendant laquelle notre sujet a pris 3 gr. 50 de benzonaphtol par 24 heures divisés en 7 cachets : un cachet avant et après chaque repas et le 7[e] à 10 heures du soir;

3° Une période de 14 jours de repos, pendant laquelle nous avons continué la numération pour établir une 2[e] moyenne d'élimination normale;

4° Une 2[e] période de 10 jours, pendant laquelle notre sujet a pris 4 grammes de benzonaphtol par 24 heures divisés également en 7 cachets pris comme dans la 2[e] période;

5° Une dernière période de 10 jours, pour établir une 3[e] moyenne d'élimination normale.

Dans chaque période, nous avons fait les moyennes du nombre de microbes éliminés tant par milligramme de matière fécale que pour le poids total des féces de 24 heures. Dans ces moyennes, nous avons toujours compris les deux premiers jours de la période suivante, l'expérienee nous ayant démontré que 48 heures étaient au moins nécessaires pour assurer la digestion complète et l'évacuation des aliments ingérés.

	DATES.	POIDS DU BOL FÉCAL par 24 heures.	NOMBRE DES MICROBES par milligr.	MOYENNE par MILLIGR.	NOMBRE TOTAL des microbes par 24 heures.	MOYENNE par 24 HEURES.
		gr.				
	18 janvier. .	05	6.200		580 000.000	
	10 —	90	49.800		4.482.000.000	
	20 —	140	56 600	45.060	7.924.000.000	3.806.000.000
Prise de 3 gr. 50 de benzonaphtol par 24 heures.	21 —	70	50.900		3.563 000.000	
	22 —	40	61.800		2.472 000.000	
	23 —	40	4.300		172.000,000	
	24 —	55	91.900		5.054.000.000	
	25 —	65	20.700		1.345.500.000	
	20 —	95	44.300		4.208.500.000	
	27 —	85	7.900		671.500.000	
	28 —	75	38.100	28.280	2.857.500.000	2.006.800 000
	29 —	55	8 000		440.000.000	
	30 —	100	16.000		1.000.000.000	
	31 —	75	20,000		1 500 000.000	
	1er février .	70	31.700		2,219.000.000	
	2 —	60	73,100		4 506 000.000	
	3 —	55	40.900		2.249 500.000	
	4 —	70	15,600		1.092.000.000	
	5 —	60	Pas de culture (Gélatine acide par erreur).			
	6 —	80	160.000		12.800.000.000	
	7 —	70	34.500		2.415.000 000	
	8 —	90	17.750	50.038	1.597.500.000	2.862.300.000
	9 —	75	21.200		1.590.000.000	
	10 —	30	215.300		6.459.000.000	
	11 —	65	12.500		812.500.000	
	12 —	50	20.400		1.020 000.000	
	13 —	100	2.200		220.000.000	
Prise de 4 grammes de benzonaphtol par 24 heures.	14 —	85	21.700		1.884.500.000	
	15 —	60	13,400		804.000.000	
	16 —	65	7.750		503.750.000	
	17 —	80	26.650		2.132.000.000	
	18 —	75	33.200		2 490.000.000	
	19 —	85	2.800		238.000.000	
	20 —	50	3.200		160.000.000	
	21 —	20	42.100	13.485	842.000 000	764.550.000
	22 —	80	5.600		448.000.000	
	23 —	70	4.950		340.500.009	
	24 —	60	0.550		393.000.000	
	25 —	45	2.050		92.250.000	
	26 —	115	8.000		920.000.000	
	27 —	20	138.300		2.766.000.000	
	28 —	75	102.300		7.672.500.000	
	1er mars.. .	65	22.100	46.537	1.430.500.000	2.440.500.000
	2 —	55	6,800		374.000.000	
	3 —	80	25.500		2.040 000.000	
	4 —	100	12.200		1.220.000.000	
	5 —	50	57.400		2.855.000.000	

En considérant la grande variation journalière dans le nombre des microbes contenus dans un milligramme de matière ou éliminés dans les 24 heures, on constate aisément l'utilité d'une expérience de longue durée et la possibilité de ne pouvoir tirer des conclusions sérieuses que sur les moyennes de ces nombres. Ce sont ces moyennes que nous avons envisagées.

Nous constatons, tout d'abord, qu'en temps normal, le microbisme intestinal de notre sujet varie peu : le nombre des microbes reste compris entre 45,000 et 50,000, par milligramme de matière, soit une moyenne de 47,212 microbes par milligramme. Pendant la 1re période de prise du benzonaphtol, cette moyenne est tombée à 28,280 microbes, soit une diminution de plus de 40 pour 100, et pendant la 2e période de prise du benzonaphtol à 13,485 microbes, soit une diminution de près de 71 pour 100.

En temps normal également la moyenne d'élimination totale de notre sujet par 24 heures est de 3,026,266,000 microbes. Dans la 1re période de prise de benzonaphtol, nous obtenons une moyenne de 2,006,800,000 microbes, soit une diminution de plus de 34 pour 100, et dans la 2e période de prise du benzonaphtol, 764,500,000 microbes seulement, soit une diminution de plus de 74 pour 100.

On voit que dans les deux cas envisagés, si l'on considère soit le nombre de microbes contenus dans 1 milligramme de matière, soit le nombre total des microbes, les diminutions obtenues sont concordantes et qu'en faisant la moyenne de ces diminutions l'expérience prouve que *l'usage du benzonaphtol diminue le nombre des microbes, dans l'état normal, d'environ* 55 *pour* 100.

TRAITEMENT DES DYSPEPSIES GASTRIQUES

(Nos 67, 69, 88, 202, 225, 243.)

Le plus souvent, le traitement des dyspepsies stomacales ne réclame aucun médicament. Le régime alimentaire en forme la base; le repos, absolu d'abord, ensuite observé pendant les phases digestives et, dans certains cas, les lavages intestinaux complètent l'ordonnance.

Nous avons tracé quatre régimes alimentaires de sévérité décroissante (voy. Formulaire) que nous avons l'habitude d'imposer pour ainsi dire systématiquement aux malades pendant un temps plus ou moins long, selon l'ancienneté, l'intensité et la ténacité de leur gastropathie.

Le premier régime consiste dans l'administration exclusive de lait écrémé qui devra être pris par petites fractions souvent répétées.

Le deuxième régime se compose de quatre repas formés de lait *écrémé*, de potages et bouillies au lait, d'œufs peu cuits, préparés sans beurre ni poivre et de biscottes.

Le troisième régime comprend trois repas, au deuxième sont permis les aliments

autorisés au quatrième régime, alors que le troisième repas est encore exclusivement constitué par les aliments du deuxième régime.

Le quatrième régime est celui des dyspeptiques, tel que le comprend, en se fondant sur la tradition et l'expérience, l'unanimité des médecins qui s'intéressent spécialement aux affections stomacales.

Nous le répétons, ces régimes, le repos, l'usage des lavements, dans l'immense majorité des cas, suffisent à guérir les malades ou du moins à amender les troubles fonctionnels dont ils se plaignaient dans la mesure où il est possible de le faire.

Toutefois, il peut être utile quelquefois ou même nécessaire de recourir à certains médicaments : pepsine, extrait gastrique ou papaïne, acide chlorhydrique ou lactique, képhir, bicarbonate de soude et eaux alcalines, sulfate de soude, sous-nitrate de bismuth et craie préparée, ou à certains agents physiques : lavage stomacal, massage, électricité, maillot humide, bains et douches, ceinture abdominale.

Sans doute les symptômes fonctionnels éprouvés par les malades peuvent guider dans le choix des agents thérapeutiques; mais l'analyse chimique du suc gastrique fournit ici des résultats particulièrement utiles.

La méthode qu'a fait connaître le professeur Hayem donne sur l'évolution du processus chimique stomacal des indications très instructives et précieuses.

On conçoit d'ailleurs que le suc gastrique puisse être étudié à des points de vue divers, les résultats des différentes méthodes d'analyse se complétant ainsi l'un l'autre et fournissant sur le travail de l'estomac des notions plus étendues.

Avec M. Chassevant, mettant à profit les nouveaux procédés de dosage de la pepsine, notamment celui de Mett, nous avons étudié, chez un grand nombre de gastropathes, la teneur comparative du suc gastrique en pepsine et en acide chlorhydrique et nous avons proposé cette teneur comme base d'une nouvelle classification des dyspepsies. Comme la pepsine et l'acide chlorhydrique peuvent être en quantité normale, augmentés ou diminués, et comme il n'y a pas de parallélisme entre la teneur du suc gastrique en pepsine et en acide chlorhydrique, on voit que neuf combinaisons peuvent être réalisées ; en fait on peut toutes les rencontrer dans la pratique, ou du moins nous en avons rencontré huit jusqu'à ce jour

Ci-dessus nous avons donné un résumé de nos expériences relatives à l'action de l'acide chlorhydrique, de l'acide lactique et du bicarbonate de soude sur le chimisme gastrique et nous avons fait mention d'un nouveau médicament stomacal, l'extrait gastrique.

L'indication de l'extrait gastrique et celle de l'acide chlorhydrique sont bien nettes : s'il y a diminution de la pepsine, on donnera l'extrait gastrique ; s'il y a diminution de de l'acide chlorhydrique on administrera cet acide ; s'il y a simultanément diminution de la pepsine et de l'acide chlorhydrique on prescrira les deux remèdes à la fois. Mais

il faut bien savoir que la diminution de l'acide chlorhydrique ne comporte pas nécessairement la diminution de la pepsine et réciproquement.

Nous avons indiqué les raisons pour lesquelles nous préférons l'extrait gastrique à la pepsine; elles se résument, avons-nous dit, en une courte proposition : largeur d'action et intensité d'action plus grandes.

Le bicarbonate de soude est souvent employé dans l'hyperchlorhydrie, au moment où éclatent les douleurs gastriques; à la vérité celles-ci sont généralement ainsi calmées comme par enchantement; mais il semble que cette action immédiate neutralisante, incontestablement favorable, soit compensée et au delà par une excitation stomacale ultérieure telle que l'hyperchlorhydrie s'accentue.

C'est dans l'hypopepsie que le bicarbonate de soude et les eaux alcalines donnent des effets de tous points favorables.

Comme nous l'avons indiqué, le bicarbonate de soude doit être pris par les hypopeptiques à petites doses, à jeun, avant les repas. On prescrira, par exemple, 0,25 ou 0,50 de bicarbonate de soude, ou bien un demi-verre à un verre à bordeaux d'eau des Célestins, une demi-heure avant le déjeuner et le dîner. Le médicament sera continué pendant 2 ou 3 semaines. Dans ces conditions, le bicarbonate de soude exerce une action doublement favorable : *immédiatement favorable*, puisque le chimisme stomacal, excité, est immédiatement plus intensif; *favorable à distance*, puisque après une cure alcaline, le chimisme stomacal, remonté, est devenu plus intensif, comme nous l'avons constaté chez le chien à l'état normal et chez l'homme dans l'hypopepsie.

Quant à l'acide lactique, il n'a pris jusqu'à ce jour qu'une bien petite place en thérapeutique : il est indiqué théoriquement dans les cas d'évacuation hâtive de l'estomac et nous l'avons dans ces conditions administré quelquefois.

TRAITEMENT DES ENTÉRITES

(Nos 64, 85, 92, 160, 174.)

L'enterite aiguë est communément traitée par la purgation suivie du régime lacté auquel on associe souvent divers médicaments, notamment le benzonaphtol.

Les recherches que nous avons poursuivies sur *l'asepsie intestinale* montrent bien le mode d'action d'un tel traitement.

La purgation amène une asepsie presque absolue du tube digestif, du moins les espèces aérobies disparaissent-elles presque complétement. Cette asepsie est continuée par le régime lacté et renforcée par le benzonaphtol. Effectivement, quand le régime lacté n'est pas précédé par un purgatif, il n'agit que lentement et ne manifeste son plein effet qu'au bout de 5 jours, mais à ce moment il réduit le chiffre des aérobies des fèces à 1/71 du chiffre normal, c'est-à-dire que là où existaient 71 microbes, on

n'en trouve plus qu'un. D'autre part, le benzonaphtol réduit le nombre des aérobies des fèces de 55 pour 100.

Dans les *entérites chroniques simples avec diarrhée*, on conçoit que le régime lacté seul ou le benzonaphtol seul, comme nous l'avons montré, réussissent, étant données les notions ci-dessus, ou que, mieux encore, le benzonaphtol associé au régime lacté donne de bons résultats.

Dans les *entérites chroniques ulcéreuses*, par contre, et cela se conçoit, les agents de l'asepsie intestinale ne donnent en général que des effets incomplets et passagers. Nous avons vu, notamment, le benzonaphtol employé seul dans l'*entérite tuberculeuse* échouer presque toujours.

Dans les *entérites chroniques avec constipation* et notamment dans l'*entérite muco-membraneuse*, le problème thérapeutique devient tout autre et ici, parmi les agents médicamenteux par nous étudiés, nous ne pouvons citer comme susceptible de donner des effets favorables qu'un corps, qui d'ailleurs possède une action légèrement laxative, l'extrait intestinal.

TRAITEMENT DU DIABÈTE

(Nos 108, 109, 110, 126, 143, 144, 174, 175, 224, 258 et *Thèse de Lamoureux*[1].)

Les études que nous avons poursuivies, d'une part sur le rôle du foie dans le diabète, d'autre part sur les effets des extraits hépatique et pancréatique, nous ont amenés à des conclusions pratiques au point de vue du traitement du diabète sucré.

Nous avons en effet distingué deux variétés de diabète liées, l'une à l'hypofonctionnement hépatique (diabète par anhépatie), l'autre à l'hyperfonctionnement (diabète par hyperhépatie). L'importance thérapeutique de cette division est capitale, car si certaines méthodes thérapeutiques conviennent simultanément aux deux variétés, d'autres, utiles à l'une, peuvent être nuisibles à l'autre.

Nous avons dit, en un autre chapitre de cet exposé, quels signes permettent de distinguer les deux variétés. La distinction doit selon nous être faite avant toute thérapeutique.

Il est pourtant des prescriptions communes : telle celle qui concerne le régime alimentaire. A tous nos diabétiques nous avons coutume de prescrire un *régime alimentaire* voisin de celui de Bouchardat plus ou moins sévère, suivant les cas, mais toujours basé sur la proscription des aliments sucrés et des féculents. Ce régime, à lui seul, peut suffire à faire disparaître la glycosurie dans le diabète par anhépatie ; l'intensité de ce diabète est en effet proportionnelle à la quantité de sucre ingéré, puisque dans ce cas la glycosurie provient de l'impuissance du foie à fixer le sucre alimentaire.

1. Lamoureux, *loc. cit.*

Si le sucre est proscrit de l'alimentation, la glycosurie peut disparaître d'elle-même. Il n'en va plus de même dans le diabète par hyperhépatie, car ici, lorsque le diabète est intense, le foie peut former du sucre aux dépens même des albuminoïdes ingérés. Néanmoins, le régime est nécessaire et réduit jusqu'à un certain point la glycosurie, s'il ne la fait pas disparaître.

Le *lait* est, dans les deux cas, un adjuvant du traitement fort utile. Loin d'être nuisible à la plupart des cas de diabète, comme on l'a si longtemps prétendu, il peut avoir une action fort efficace, dans le diabète par anhépatie surtout; ici encore, à lui seul, il peut faire disparaître la glycosurie. Il peut avoir aussi une action réelle dans le diabète par hyperhépatie; à maintes reprises nous avons vu le régime lacté, partiel ou absolu, amener une sédation, surtout si le diabète était symptomatique d'une cirrhose alcoolique hypertrophique, ainsi que nous en avons rapporté des exemples. Mais, de même que le régime alimentaire, il n'a dans ces cas qu'une efficacité incomplète, parfois même il semble n'exercer aucune action.

Quant aux *agents médicamenteux* proprement dits, leur action varie sensiblement suivant la forme de diabète. A-t-on affaire au diabète par anhépatie, on doit s'adresser aux excitants de la fonction hépatique. Si l'on traite un cas de diabète par hyperhépatie, c'est aux agents susceptibles de refréner cette activité exagérée qu'il faut faire appel. C'est à différencier ces deux ordres d'agents thérapeutiques que nous nous sommes appliqués ces dernières années; cette étude, que nous poursuivons chaque jour sur de nouveaux faits, nous a déjà donné des résultats fort nets.

Les excitants de la fonction hépatique sont communément d'une efficacité certaine. Au premier rang se place l'*extrait hépatique*, dont nous avons été les premiers à montrer l'efficacité dans le diabète par anhépatie; il nous a même aidés à prouver le rôle de l'insuffisance hépatique dans cette forme de diabète. D'administration facile, soit par ingestion, soit par voie rectale, il paraît le médicament de choix du diabète par anhépatie. Il suffit, en général, de quelques doses d'extrait de foie, de 12 grammes chacune, représentant 100 grammes de foie frais, pour arriver à faire disparaître la glycosurie, à relever le taux de l'urée, à améliorer notablement l'état général. La cure consiste d'ordinaire à administrer douze doses d'extrait de foie, une tous les jours ou tous les deux jours; elle ne nécessite pas que le malade se soumette à un régime spécial ou apporte des changements dans son mode de vie.

Les alcalins et notamment les eaux de Vichy agissent dans le même sens et, bien souvent, nous avons vu la cure de Vichy amener de très grandes améliorations dans les cas de diabète par anhépatie.

Enfin, nous nous sommes adressés aussi, dans certains cas, au *massage direct du foie* et il semble que, pratiqué avec prudence, ce massage puisse être un adjuvant utile et contribuer à exciter les fonctions hépatiques insuffisantes.

En revanche, dans cette forme de diabète, il convient de s'abstenir de toute une

série d'agents thérapeutiques qui tendent à refréner la fonction glycogénique. Au premier rang se place l'extrait pancréatique, qui, dans certaines formes de diabète par anhépatie, paraît avoir exagéré la glycosurie, qui est en tout cas inutile. De même les opiacés, les bromures, l'antipyrine semblent plutôt nuisibles, les deux premiers surtout.

Dans le diabète par hyperhépatie les indications thérapeutiques sont inverses, réserve faite du régime alimentaire et du lait. L'opothérapie hépatique augmente la glycosurie, ou tout au moins ne la diminue pas ; c'est sur ce fait qu'est basée la méthode d'*opodiagnostic* que nous avons préconisée. La cure alcaline est également contre-indiquée, car elle est susceptible d'exagérer l'hyperfonctionnement hépatique duquel découle le diabète. Enfin le massage du foie nous a semblé sans effet appréciable dans le seul cas où nous ayons pu le mettre en pratique.

L'extrait pancréatique, inutile dans le diabète par anhépatie, peut, par contre, donner ici de bons résultats, que le diabète soit ou non d'origine pancréatique. Les opiacés, les bromures peuvent être administrés dans le diabète par hyperhépatie, mais, bien qu'ils aient amené quelques améliorations, leur action est loin d'être constante; l'antipyrine semble parfois efficace.

Il y a d'ailleurs lieu de poursuivre, en partant de cette division du diabète en deux variétés, l'étude méthodique des divers agents tour à tour préconisés contre cette maladie.

Bien qu'à cet égard notre étude ne soit pas terminée, nous pouvons actuellement conclure de nos recherches que, s'il est certaines prescriptions communes aux deux types de diabète (régime alimentaire, lait), la notion d'une condition physiopathologique différente pour chacun d'eux entraîne des indications thérapeutiques différentes. Dans un cas, il faut relever l'activité hépatique amoindrie, à l'aide de l'extrait hépatique, de la cure de Vichy, du massage du foie. Dans l'autre cas, il faut s'appliquer au contraire à calmer le fonctionnement hépatique : l'opothérapie pancréatique, les bromures, les opiacés, l'antipyrine peuvent ici trouver leurs applications.

TRAITEMENT DES CIRRHOSES ALCOOLIQUES DU FOIE

(N°s 44, 222, 257.)

Nous avons publié divers articles sur le traitement des cirrhoses alcooliques du foie, dans lesquels nous avons fait connaître la pratique de nos maîtres. De plus, nous avons nous-mêmes fait connaître divers agents thérapeutiques chimiques et physiques, qui nous ont donné certains bons résultats dans le traitement de ces maladies, à savoir : la *peptone iodée*, l'*extrait hépatique*, le *massage direct du foie*. Mais nous ne pensons pas qu'il soit utile d'y revenir ici.

TRAITEMENT DE LA CHOLÉMIE FAMILIALE

(Nos 235, 237, 240.)

Au cours de très nombreuses recherches faites, avec Lereboullet, sur l'état pathologique nouveau que nous avons décrit sous le nom de *cholémie simple familiale*, nous nous sommes préoccupés des règles thérapeutiques à instituer contre cet état. Ces règles, que nous avons fixées avec détail dans l'une de nos communications, sont celles que nous avons appliquées également à la plupart de nos malades atteints d'angiocholite chronique et appartenant à la famille biliaire (cirrhoses biliaires, ictères splénomégaliques, angiocholites anictériques). Elles nous ont permis d'obtenir, dans la plupart des cas, de très réelles et durables améliorations et de triompher d'un certain nombre des conséquences qu'entraîne à sa suite la cholémie familiale.

L'*hygiène alimentaire* représente le fondement du traitement. C'est l'emploi exclusif du lait *écrémé* d'abord, puis du régime lacté mitigé et enfin d'un régime alimentaire plus large qui nous a, chez la plupart de nos malades, donné les meilleurs résultats. Nous avons formulé de la manière suivante ces régimes, en les modifiant légèrement suivant les cas :

Premier régime. — Le malade se nourrira *exclusivement* de lait *écrémé*. Il en prendra de deux litres et quart à trois litres dans les vingt-quatre heures. Il le prendra par petites fractions souvent répétées et par tasse à thé, il l'additionnera d'une cuillère à café d'eau de chaux officinale.

Il aura recours chaque jour à un lavement évacuateur ou à un lavage intestinal. Il s'abstiendra en tout cas de tout laxatif à prendre par la bouche.

Il gardera un repos absolu ou presque absolu au lit ou sur la chaise longue.

Ce régime sera, en moyenne, suivi pendant deux semaines.

Deuxième régime. — Le malade fera quatre repas par jour : 8 heures; 11 heures; 5 heures; 8 heures.

Au premier et au troisième repas, il prendra un tiers de litre de lait.

Au deuxième et au quatrième repas, il prendra un potage au lait ou une bouillie au lait d'un tiers de litre (semoule, tapioca, vermicelle, farines diverses, sauf farines chocolatées).

Il prendra deux œufs peu cuits préparés sans beurre ni poivre.

Il prendra deux cuillères à café de confitures en gelée (sauf groseilles) ou deux cuillères à entremets de fruits cuits privés de leurs enveloppes (pommes, pruneaux, etc.).

Il prendra deux ou trois biscottes de légumine Woebt.

Il prendra un demi-litre de lait comme boisson.

Le lait sera toujours écrémé.

Le malade mettra un quart d'heure pour les petits repas, une heure pour les grands. Il demeurera allongé pendant une heure après chacun des petits repas, pendant deux heures après le deuxième repas et se couchera immédiatement après le quatrième.

Le malade aura exclusivement recours à des lavements s'il est nécessaire. Il suivra ce régime pendant deux semaines.

Troisième régime. — Le malade fera trois repas par jour : 8 heures; midi; 7 h. 1/2. Il se nourrira avec des aliments choisis entre les suivants :

Viandes blanches : veau, agneau, poulet, dinde, lapin.

Poissons légers : sole, merlan, turbot, barbue.
Lait. Fromages frais.
Œufs. Crèmes cuites.
Pâtes. Farines. Potages et bouillies au lait.
Légumes cuits (sauf choux, truffes, champignons, oseille, tomates). Potages maigres.
Fruits cuits, confitures, gâteaux secs.
Il mangera peu de pain et seulement de la croûte.
Il boira de l'eau simple, du lait, ou des infusions diverses.
Pendant les premiers temps de ce troisième régime, le malade gardera encore le repos, s'il est possible, après les repas.
Il aura toujours exclusivement recours à des lavements, s'il est nécessaire.
Ce dernier régime sera longtemps continué.

A l'hygiène alimentaire, nous avons joint avec avantage un *traitement hydro-minéral*, pratiqué à domicile en dehors des saisons, ou aux stations mêmes pendant celles-ci. C'est ainsi que nous avons prescrit Évian, Vittel, Contrexéville, Martigny; nous avons aussi employé certaines eaux alcalines, faibles ou fortes, Pougues, Vichy; on peut également recourir avec avantage aux eaux de Carlsbad, aux sels de Carlsbad, aux eaux de Vichy ou de Vals sulfatées. On doit, toutefois, selon nous, être très réservé dans l'emploi des eaux alcalines ou du bicarbonate de soude, dès que des symptômes dyspeptiques se surajoutent aux autres symptômes de la cholémie familiale.

Nous avons parfois fait appel à divers *agents médicamenteux* (sulfate de quinine à faibles doses en cas d'accès fébriles, calomel, etc.). Dans les cas de cholémie familiale à forme dyspeptique, nous nous sommes bien trouvés de l'emploi du pansement au bismuth tel qu'il est pratiqué par le professeur Hayem, de l'usage d'autres poudres inertes, telles que la craie préparée, le dermatol et aussi de l'application du maillot humide.

Enfin, nous avons souvent fait appel à l'*hydrothérapie*, à titre de médication adjuvante.

Grâce à ces diverses prescriptions, nous avons eu la satisfaction de voir survenir un grand nombre d'améliorations réelles, équivalant à de véritables guérisons. En même temps que le teint s'éclaircissait et que le sérum redevenait plus clair, nous voyions s'atténuer ou disparaître les symptômes secondaires à la cholémie familiale : troubles dyspeptiques, hémorragies, troubles nerveux, symptômes rénaux, etc. Sans doute, le régime alimentaire devait être poursuivi et le malade n'était pas pleinement guéri, puisque les conditions de prédisposition à l'infection biliaire subsistaient toujours. Mais l'amélioration était assez réelle et durable pour que nous puissions affirmer avoir agi favorablement sur la cholémie familiale et sur les autres types d'infection biliaire chronique où nous avons mis en œuvre ce traitement.

TRAITEMENT DE LA LITHIASE BILIAIRE

(N° 226.)

Chargés avec Fournier d'un rapport sur le *traitement de la lithiase biliaire* pour le dernier Congrès international de médecine, nous avons envisagé la question sous ses multiples faces. Laissant ici de côté les chapitres qui visent les *guérisons spontanées* et les *pseudo-guérisons*, ainsi que les *indications générales de l'intervention chirurgicale*, nous résumerons seulement la partie de notre travail qui touche à la *prophylaxie* et au *traitement médical*, après toutefois avoir rappelé la *conception moderne de la lithiase biliaire* telle qu'elle découle de nombreux travaux auxquels nous nous sommes efforcés de prendre la plus large part.

Nature de la lithiase biliaire.

La lithiase biliaire ne saurait plus être aujourd'hui considérée comme l'expression d'un trouble de la nutrition générale. L'étude des conditions chimiques de la formation des calculs a montré, en effet, que les éléments constitutifs principaux de ces derniers sont fournis par les parois mêmes de l'appareil excréteur de la bile, que la cholélithiase est le résultat d'une angiocholécystite catarrhale. Les recherches bactériologiques ont prouvé la nature microbienne de celle-ci; la reproduction expérimentale de la lithiase a définitivement établi son origine infectieuse.

Cette conception actuelle de la maladie nous ramène à la théorie ancienne du catarrhe lithogène, mais avec cette différence et ce progrès, que nous sommes en état aujourd'hui de saisir la cause même de ce catarrhe des voies biliaires.

Cette cause est l'infection ascendante de l'appareil excréteur du foie par des germes venus de l'intestin, parmi lesquels le colibacille tient la première et plus importante place. Le bacille typhique qui, au cours de la dothiénentérie, envahit si fréquemment les voies biliaires et d'autres microbes encore peuvent être les agents de cette infection.

L'envahissement microbien ascendant se produit d'une façon extrêmement fréquente, mais il est certain que les infections banales sont incapables de déterminer par elles-mêmes de la lithiase, ni aucun autre processus pathologique, si aucun obstacle ne s'oppose à la sortie des produits sécrétés et des microbes eux-mêmes, si la chasse biliaire est normale. La stagnation de la bile qui, d'une part, est une cause éminemment favorable à l'ascension microbienne, agit encore, d'autre part, en retenant les noyaux des calculs, les calculs à peine formés, et en permettant ainsi leur accroissement et leur augmentation de consistance.

Les cholélithes peuvent se former dans toutes les parties de l'appareil biliaire extra et intra-hépatique; mais c'est dans la vésicule surtout qu'ils séjournent et s'accroissent, car c'est là qu'ils sont le mieux à l'abri de la chasse biliaire.

Les travaux de Naunyn et de ses élèves ont bien mis en lumière les conditions physico-chimiques de la constitution des cholélithes; nous ne ferons que les résumer ici. La cholestérine et la chaux, éléments principaux des calculs, proviennent des parois de l'appareil excréteur atteint d'inflammation légère, catarrhale. Le mucus sécrété abondamment et l'épithélium desquamé, dégénéré, fournissent en grande quantité de la chaux et de la cholestérine. La chaux se combine aux pigments biliaires pour faire des précipités insolubles; les débris épithéliaux chargés de micro-organismes, les petits précipités de bilirubinate de chaux, agglutinés par le mucus, forment les centres primitifs, les noyaux des calculs. Ceux-ci s'accroissent ensuite par un processus sur lequel nous n'avons pas à insister.

Voici donc une lithiase d'origine pariétale et dont le mécanisme diffère complètement de celui d'un certain nombre d'autres lithiases dont les éléments constitutifs proviennent du sang lui-même et sont rejetés par sécrétion dans l'appareil excréteur.

Les lithiases pariétales, dont la lithiase biliaire est le type, reconnaissent, dans l'immense majorité des cas, une origine infectieuse. Il n'est pas impossible, toutefois, que certaines auto ou hétéro-intoxications puissent, elles aussi, déterminer l'angiocholécystite légère, catarrhale, nécessaire et suffisante à la production des cholélithes.

Prophylaxie de la lithiase biliaire.

Les conditions mêmes de la production des calculs biliaires font entrevoir la possibilité de s'opposer, du moins dans certaines circonstances, à leur développement. Il y a donc un véritable traitement prophylactique de la lithiase, dont la formule se déduit des origines mêmes de l'affection et dont les indications sont fournies par la connaissance de ses conditions étiologiques.

Il est tout d'abord une série de précautions hygiéniques que les individus prédisposés à la lithiase doivent observer aussi rigoureusement que possible. Pour ce qui a trait à l'hygiène alimentaire, les repas devront être pris à heures régulières; les aliments indigestes, les boissons alcooliques, etc., en un mot toutes les substances susceptibles de déterminer le catarrhe des voies digestives seront soigneusement évitées. Ces précautions hygiéniques ont pour but, les unes de s'opposer à la stagnation de la bile, les autres de maintenir la régularité des fonctions digestives dont les troubles favorisent au plus haut point l'infection ascendante des voies biliaires.

C'est également pour s'opposer à la stase biliaire qu'il faut éviter l'usage des vêtements susceptibles de déplacer, de déformer les organes abdominaux, de couder les voies biliaires extra-hépatiques, ou d'amoindrir le jeu de la partie inférieure du thorax dans les actes respiratoires. En effet, la pression exercée par le diaphragme sur le foie est une des causes de la pression d'excrétion de la bile. La respiration doit donc être aussi libre et aussi ample que possible, et, à ce point de vue, on comprend la nécessité des exercices physiques quotidiens, qui sont également favorables à la régularité des diverses autres fonctions.

Il est des circonstances dans lesquelles les risques de lithiase biliaire sont assez grands pour justifier l'adjonction à ces mesures hygiéniques de moyens thérapeutiques ayant également pour but de s'opposer à la fois à la stase biliaire et à l'infection ascendante, ou même de lutter contre elles si elles se sont déjà réalisées. Après la grossesse, l'allaitement, après certaines maladies générales infectieuses, la fièvre typhoïde, le paludisme, etc., en un mot, après tous les états et toutes les maladies susceptibles de s'accompagner d'infection biliaire et dans lesquelles se trouvent réunies les conditions étiologiques essentielles de la lithiase, le traitement prophylactique devrait être mis en œuvre. Il ne paraît pas douteux que, dans de tels cas, l'usage régulier des alcalins ne puisse rendre de réels services, ne serait-ce que par leur action fluidifiante sur le mucus des voies biliaires. Certains cholagogues et antiseptiques biliaires trouveraient également ici leurs indications (salicylate de soude, benzoate de soude, bile, etc.). Les massages abdominaux et, en particulier, les massages de la région vésiculaire seraient peut-être plus utiles encore. Enfin on pourrait recommander la pratique des grands lavages froids de l'intestin, suivant la méthode de Krüll. Ces deux derniers moyens thérapeutiques, outre qu'ils favorisent les fonctions intestinales, agissent encore énergiquement sur les voies biliaires dont ils réveillent les contractions.

Traitement médical de la lithiase réalisée.

Une fois réalisée, la lithiase biliaire peut rester plus ou moins longtemps ou indéfiniment latente, ou se manifester par une série d'accidents et de complications dus aux migrations des calculs ou aux infections dont ils sont un point d'appel très puissant.

Le thérapeute doit donc se poser pour but : 1° de prévenir ces accidents; 2° de les traiter s'ils se sont produits; 3° de traiter la maladie elle-même. Nous n'envisagerons ici que ce dernier point.

On ne peut attendre de la thérapeutique médicale la guérison régulière et complète de la lithiase biliaire; les moyens dont elle dispose sont même assez précaires et les données expérimentales sur leur mode d'action sont encore absolument insuffisantes; elle peut toutefois dans de très nombreuses circonstances rendre aux lithiasiques de réels services.

Il faut envisager dans la lithiase biliaire : 1° le processus lithogène, c'est-à-dire l'angiocholécystite catarrhale infectieuse; 2° le produit de ce processus, les cholélithes. Les efforts thérapeutiques doivent être dirigés à la fois contre l'un et l'autre de ces éléments constitutifs de la maladie.

Indications fournies par la présence des calculs. — Nous avons dit que la guérison s'effectue spontanément dans certaines circonstances et que le premier terme en est l'expulsion des calculs par les voies normales. Une abondante sécrétion de la bile et une chasse biliaire énergique sont donc éminemment favorables à la réalisation de ce processus, surtout au moment où les calculs, sous une influence quelconque, ont commencé leur migration. De là l'idée d'une *médication cholagogue*.

Mais par leur volume et leur consistance, les calculs opposent un premier et très important obstacle à leur migration naturelle, à leur expulsion définitive. D'où l'idée, non moins logique, de l'emploi de substances capables de les dissoudre, de les fragmenter, l'idée d'une *médication litholytique*.

Médication cholagogue. — La question des cholagogues est encore à l'heure actuelle très discutée. Bien des substances, longtemps réputées pour augmenter d'une façon notable la sécrétion biliaire, semblent en réalité n'exercer qu'une action bien faible, sinon tout à fait nulle sur la fonction biligénique.

D'après les plus récentes recherches, la bile mérite seule la qualification de cholagogue (Schiff, Prévost et Binet, Sokoloff, Stadelmann, etc.); elle est le cholagogue naturel, comme l'urée est le diurétique physiologique.

L'expérimentation a montré que les biles d'animaux différents possèdent la même action et que l'on peut discerner dans cette action totale le rôle respectif des éléments constitutifs principaux de la bile: les sels biliaires augmentent la sécrétion totale, mais plus particulièrement celle des sels biliaires; les pigments déterminent la pléiochromie.

Parmi les autres cholagogues, bien moins puissants d'ailleurs que la bile, il faut citer le salicylate de soude, le salol, la térébenthine et ses dérivés, terpine, terpinol; le benzoate de soude, le chlorate de potasse, l'évonymine, le boldo, la pilocarpine, le podophyllin, l'hydrastinine, etc.

Certains purgatifs, aloès, rhubarbe, sulfate de soude et eaux minérales sulfatées sodiques, jalap, huile de croton, semblent exercer aussi une action cholagogue.

L'huile d'olives à haute dose, la glycérine, qui ont été préconisées pendant les crises de colique hépatique et qui ont semblé amener dans quelques cas une sédation rapide des symptômes, n'ont aucune action sur la sécrétion biliaire. Il en est de même des grands lavements froids, de l'eau absorbée en grande quantité.

Il y a lieu toutefois de distinguer à côté des cholagogues qui exercent une action sur la sécrétion biliaire les cholagogues d'excrétion, qui provoquent des contractions plus ou moins intenses de l'appareil excréteur de la bile. Certaines substances légèrement ou franchement purgatives, les lavements froids, le massage abdominal et vésiculaire, agissent surtout de cette façon.

Il faut remarquer ici que toutes les substances et tous les moyens cholagènes ou cholagogues sont en réalité bien inférieurs dans ces effets mêmes à l'alimentation ordinaire et aux repas.

En outre, il y a lieu de se demander si leurs propriétés, fussent-elles très nettes chez l'animal en expérience et dans des voies biliaires normales, ne sont pas amoindries ou annihilées lorsqu'il existe une angiocholite un peu intense ou de l'obstruction biliaire. Aussi leur efficacité dans le traitement des lithiases déjà anciennes est-elle des plus douteuses, et ne faut-il, en tout cas, attendre de leur emploi que des effets peu importants.

Eaux minérales. — Le bicarbonate de soude n'est pas cholagogue ou ne l'est qu'à un très faible

degré. Dans le traitement de la lithiase biliaire les eaux minérales bicarbonatées sodiques du type des eaux de Vichy tiennent cependant une très grande place. En réalité les sels de soude ont pour effet de rendre la bile plus fluide, le mucus biliaire, moins consistant; ils facilitent donc ainsi la chasse biliaire. Quant aux eaux bicarbonatées sodiques, bien que leur mode d'action soit encore mal élucidé, leur efficacité dans la lithiase biliaire n'est depuis longtemps plus douteuse. On peut ainsi résumer leurs effets : très fréquemment, dès le début ou au cours de la cure, crises de coliques hépatiques et expulsion de cholélithes; après les cures, éloignement plus ou moins considérable des crises, quelquefois même latence indéfinie de l'affection. Ajoutons que les fonctions digestives se régularisent, que l'état général s'améliore, et que ces résultats sont souvent attribuables à la disparition de perturbations fonctionnelles du foie, engendrées par la lithiase biliaire elle-même.

Certaines eaux de composition plus complexe, les eaux bicarbonatées, sulfatées, chlorurées sodiques, du type des eaux de Carlsbad, et même certaines eaux faiblement minéralisées, la source salée de Vittel, par exemple, exercent des effets indéniables, bien que leur mode d'action ne soit encore qu'incomplètement élucidé par la connaissance que nous avons des effets physiologiques des différents sels qui entrent dans leur composition.

Les cures hydro-minérales sont-elles capables d'amener des guérisons complètes définitives? Le fait est possible, probable même et très vraisemblable; mais la démonstration matérielle manque.

Par contre, il n'est pas douteux que les cures même régulières soient souvent insuffisantes; les chirurgiens ont eu dans des cas assez nombreux à intervenir chez des malades ayant été traités dans les stations hydro-minérales.

Quoi qu'il en soit, la lithiase biliaire, dégagée de toute complication contre-indiquant ou rendant inutiles les cures hydro-minérales, constitue l'une des indications les mieux définies de ces cures, qui restent, à tout considérer, le moyen thérapeutique le plus efficace dont nous disposions contre la lithiase.

Médication litholytique. — Depuis longtemps les médecins ont poursuivi l'idée de fragmenter, de dissoudre les calculs biliaires dans leurs points de formation. On sait la réputation qu'avait acquise le remède de Durande (éther et térébenthine). Mais cette réputation ne s'est pas maintenue; l'action des substances litholytiques a paru de plus en plus douteuse; elles ne sont plus guère employées aujourd'hui.

Il est cependant logique d'admettre qu'un certain nombre de corps qui possèdent une action dissolvante énergique sur les matériaux des calculs et qui s'éliminent justement en totalité ou en partie par les voies biliaires, sont susceptibles d'exercer cette action *in vivo*, sur les cholélithes renfermées dans ces voies.

Nous pensons donc qu'il y aurait grand intérêt à reprendre au point de vue expérimental et clinique cette question de la litholyse biliaire et nous avons pour notre part entrepris, avec la collaboration de M. Choay, quelques recherches sur ce sujet.

INDICATIONS FOURNIES PAR L'ANGIOCHOLÉCYSTITE LITHOGÈNE. — L'expulsion des calculs et le rétablissement de l'écoulement normal de la bile sont les conditions essentielles et indispensables de la guérison de l'inflammation lithogène.

Les cures hydro-minérales sont également ici très efficaces, tant à cause de leur action sur le foie lui-même que de leur action sur l'état général du malade.

On prescrit couramment contre l'infection lithiasique les antiseptiques biliaires ordinaires : salicylate de soude, salol, etc.; mais il est évident que le rôle antiseptique de ces substances est beaucoup trop faible pour que l'on puisse fonder sur leur seul emploi l'espoir d'obtenir une désinfection absolue des voies biliaires.

Il faut attacher beaucoup plus d'importance aux conditions hygiéniques et en particulier au régime alimentaire. L'hygiène des lithiasiques doit être rigoureusement surveillée. Nous avons déjà insisté sur ce point à propos du traitement prophylactique.

L'ensemble de ces divers moyens (cures hydro-minérales, cholagogues, antiseptiques biliaires, hygiène, régime alimentaire) est susceptible de donner dans de nombreux cas les meilleurs résultats au point de vue de la guérison complète du processus lithogène.

Traitement de la colique hépatique.

(N° 226.)

Il est une forme particulière de colique hépatique pour laquelle nous avons proposé l'appellation de *colique vésiculaire*. Cette forme emprunte, sans doute, ses caractères particuliers aux dimensions des calculs qui, trop volumineux, ne peuvent migrer. Lorsque les malades qui en sont atteints sont envoyés à Vichy ou à telle autre station, le plus souvent, la cure hydro-minérale suscite crises sur crises et dans nombre de cas les malades sont obligés d'interrompre leur cure sans être débarrassés. Les divers *cholagogues* amènent d'identiques résultats. Quant aux *litholytiques*, leur administration est généralement illusoire. Les malades sont ainsi acculés à une intervention chirurgicale.

Cependant, *celle-ci peut presque toujours être évitée*. Pour parvenir à ce résultat, il faut, non se proposer d'expulser les calculs ou de les dissoudre, mais de rendre la *vésicule tolérante pour les calculs*. C'est d'ailleurs selon ce mode que les lithiasiques guérissent presque toujours.

Ce visant, on ne fait donc que suivre la voie indiquée par la nature.

Pour parvenir à ce résultat, l'on condamne les malades au repos absolu au lit et au régime *exclusif* du lait *écrémé, pris par petites fractions, souvent répétées*. Le *physisme* de la vésicule se transforme sans doute, dans ces conditions, l'écoulement de la bile, d'intermittent, devenant continu. Quoi qu'il en soit, nous n'en sommes plus à compter les cas dans lesquels nous avons vu les crises cesser, si bien que l'on peut au bout de quelques semaines ramener par transitions les malades à une alimentation, choisie sans doute, mais assez large, les repas étant suivis de siestes dans la position horizontale.

TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE

(N° 216.)

Nous nous sommes ralliés à la théorie selon laquelle le syndrome de l'angine de poitrine serait lié à une névralgie ou une névrite du plexus cardiaque et nous avons cherché à établir que dans l'angine de poitrine dite vraie ou encore coronarienne, la névralgie ou la névrite du plexus cardiaque était causée par l'action des poisons urémiques.

Quand l'angine de poitrine ressortit à l'urémie, elle est grave doublement, parce que l'urémie est grave et qu'est grave toute atteinte du plexus cardiaque; mais sa gravité peut être singulièrement atténuée par le traitement.

Nous ne voulons pas, à l'occasion de l'une des manifestations de l'urémie, décrire en détail le traitement d'ailleurs bien connu de cette intoxication.

Au moment même des crises d'angor, il faut *savoir ne rien faire*, ou du moins n'administrer à l'intérieur que des remèdes anodins, en même temps qu'on emploiera divers agents externes : ventouses, sinapismes, frictions, etc.

La crise passée, le repos *absolu* et le régime lacté *intégral* représenteront pour quelque temps toute la thérapeutique. On pourra y joindre des lavages intestinaux et des sudations obtenues au moyen de frictions, d'enveloppements chauds, d'ingestions de lait bouillant.

Plus tard, on pourra graduellement permettre un peu d'exercice et même de fatigue; en même temps qu'on autorisera des œufs d'abord, puis des pâtes et des farines, des légumes et des fruits.

Le seul médicament utile sera l'iode administré sous la forme de peptone iodée ou sous la forme d'iodure de sodium.

A la moindre alerte d'ailleurs, ou même, par intervalles, d'une façon systématique, le malade sera remis au repos et au lait. De nouvelles crises seront ainsi évitées, pendant un temps pour ainsi dire indéfini.

TRAITEMENT DE LA CHLOROSE

(Nos 46, 66, 158, 174, 175, 197, 223 et *Thèse d'Éliason*[1].)

A diverses reprises, nous avons discuté et fixé le traitement de la chlorose. Il a pour base, le repos, un régime alimentaire approprié, l'administration du fer et de l'acide chlorhydrique ou de l'arsenic, enfin l'hydrothérapie.

Dans ces dernières années, on a vanté le traitement opothérapique de la chlorose, les uns préconisant l'extrait médullaire, les autres l'extrait ovarien. Aussi avons-nous cru devoir reprendre, à ce point de vue, l'étude de ces extraits. Ci-dessus, nous avons donné un aperçu de nos recherches et des résultats obtenus.

On sait que, dans les anémies, et dans l'anémie chlorotique en particulier, lorsqu'un amendement se produit dans l'état des malades et lorsqu'elles guérissent, en même temps que l'examen clinique permet d'observer des modifications favorables, l'examen hématologique fournit des indications parallèles; les hématies passent par deux phases : elles se multiplient d'abord, elles se chargent en hémoglobine ensuite.

Sous l'action du traitement ferrugineux, à maintes reprises, après le professeur Hayem qui, le premier, les a observés et décrits, nous avons vu ces changements s'effectuer dans le sang des malades.

Les médicaments qui sont communément vantés comme des succédanés, ou comme des rivaux du fer, amènent bien en général les hématies à la phase de multiplication, mais là s'arrête leur action et la phase de perfectionnement ne se dessine pas ou à peine.

1. Eliason, *loc. cit.*

Ainsi en a-t-il été dans les expériences que nous avons poursuivies soit sur la moelle osseuse soit sur l'ovaire et encore la multiplication des hématies fut-elle peu notable, si bien que les malades n'obtenaient pas un gain beaucoup plus grand que si elles n'avaient pris aucun remède.

Un médicament nouveau qui, au contraire, nous a donné des résultats satisfaisants et très encourageants, c'est le cacodylate de fer.

A priori, cela se conçoit, puisqu'il est composé des deux corps, arsenic et fer, qui ont été le plus justement prônés dans la chlorose, le fer étant supérieur à l'ordinaire, mais l'arsenic l'emportant dans la chlorose des garçons et dans certaines chloroses féminines.

Non seulement le cacodylate de fer est intéressant à envisager comme arséniate de fer, mais il possède cette vertu rare, pour un sel de fer, d'être aisément injectable sous la peau. Il est localement bien toléré et ne donne lieu à aucun phénomène toxique au niveau des reins, bien mieux, nous l'avons vu faire disparaître rapidement une albuminurie légère qui existait chez plusieurs de nos malades.

Donc, soit que l'on veuille traiter la chlorose à la fois par l'arsenic et le fer, soit que l'on veuille épargner à l'estomac toute action médicamenteuse, l'on pourra recourir au cacodylate de fer qui, bien entendu, administré exclusivement par la voie hypodermique, dans la seconde éventualité, pourra être ingéré par la bouche dans la première.

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

(Nos 74, 78, 124. 125, 156, 174, 243.)

Nous avons suffisamment insisté antérieurement sur les résultats que nous ont donnés le *gaïacol synthétique* et le *phosphate de gaïacol* dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, pour qu'il soit nécessaire d'y revenir.

Rappelons aussi nos recherches sur le traitement de la fièvre des tuberculeux par l'*anilipyrine* d'une part, les *badigeonnages de gaïacol* et de *créosol* d'autre part; enfin, mentionnons les excellents résultats que nous a donnés l'*extrait de foie* dans les hémoptysies de la tuberculose.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1880-1883

1. Présentation d'une volumineuse hydronéphrose. *Bull. Soc. Anatomique*, 1880, mai, p. 351.
2. Un cas d'hémi-lésion de la moelle épinière. *Archiv. de Neurologie*, 1882, t. I, n° 9, mai, p. 273.
3. Occlusion intestinale. *Bull. Soc. Anatomique*, 1883, janvier, p. 44.
4. Calcification de la plèvre. *Bull. Soc. Anatomique*, 1883, mars, p. 193.
5. De la symphyse cardiaque. Des insuffisances valvulaires qui peuvent en résulter, avec M. Hayem. *Union Médicale*, 1883, 27 septembre, p. 541 et 2 octobre, p. 577.
6. Cancer primitif enkysté du foie. Cancer secondaire des lymphatiques des ganglions du hile et de la veine porte, avec M. Hayem. *Rev. de Médecine*, 1883, p. 952.

1884

7. Note sur les altérations histologiques du foie dans le choléra, avec Hanot. *Bull. Soc. de Biologie*, 6 décembre, p. 685.
8. Cirrhose du poumon; dilatation des bronches; broncho-pneumonie aiguë. *Bull. Soc. Anatomique*, juillet, p. 470.
9. Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la dilatation des bronches. De l'état des vaisseaux dans les parois des bronches dilatées, avec Hanot. *Archiv. de Physiologie*, t. II, p. 153,
10. Thrombose artérielle marastique. *Bull. Soc. Anatomique*, décembre, p. 668.
11. Cancer adénoïde du foie, avec Dérignac. *Gaz. Médicale de Paris*, 19 janvier, p. 28.
12. Rétrécissement mitral pur (maladie de Duroziez). *Gaz. Médicale de Paris*, 26 avril. p. 198.
13. Note sur deux cas de pneumonie typhoïde, avec M. Hayem. *Arch. Gén. de Médecine*, mars, p. 257.
14. Hématologie clinique, avec Lion. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 583 et 713.
15. Note sur les modifications du système nerveux chez un amputé, avec M. Hayem. *Archiv. de Physiologie*, t. I, p. 430.

1885

16. Thrombose artérielle marastique. Gangrène de la jambe chez un phtisique. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 225.
17. Pleurésie purulente au cours d'un cancer du sein. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 62.

18. Note sur les altérations histologiques du foie dans le choléra à la période algide, avec Hanot. *Arch. de Physiologie*, t. I, p. 501.

1886

19. Un cas de persistance simple du canal artériel. *Bull. Soc. Clinique*, 10 juin, p. 105.
20. Contribution à l'étude du cancer primitif du foie. Cancer massif du foie. Thèse de doctorat. Paris.

1887

21. Rapport sur la candidature de Girode au titre de membre adjoint de la Société anatomique. *Bull. Soc. Anatomique*, octobre, p. 595.
22. Notes sur les vergetures du thorax. *Archiv. Gén. de Médecine*.
23. Contribution à l'étude de la sclérose en plaques à forme paralytique; de la variété hémiplégique, avec Lion. *Archiv. de Physiologie*, t. II, p. 126, 1er juillet.
24. Note sur deux cas de choléra nostras, avec Lion. *Bull. Soc. Clinique*, 27 octobre, p. 119; *France Médicale*, t. XXXIII, 10 décembre.
25. A propos d'une communication sur l'apoplexie hystérique. *Bull. Soc. Clinique*, 10 mars, p. 55.

1888

26. Note sur un microbe trouvé dans un cas d'endocardite infectieuse, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 avril, p. 325.
27. Tuberculose expérimentale du foie, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 novembre, p. 727.
28. De la recherche des micro-organismes dans les épanchements pleuraux, avec Lion. *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre, p. 662.
29. Études sur les maladies du foie, avec Hanot. 1 vol. chez Asselin et Houzeau.

    Ce volume renferme l'étude des néoplasmes hépatiques : cancer primitif et secondaire, sarcomes, mélanomes, kystes non parasitaires et angiomes.

1889

30. Artérites infectieuses expérimentales, avec Lion. *Bull. Soc. Biologie*, 12 octobre, p. 583.
31. Deuxième note sur un microbe trouvé dans un cas d'endocardite infectieuse, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 janvier, p. 21.
32. Note sur une affection du chat désignée sous le nom de *cancroïde des lèvres*, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juin, p. 381.
33. Tuberculose de la peau à forme papillomato-crustacée, avec M. Brissaud. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 janvier, p. 40.
34. Hystérie tabagique. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 octobre, p. 428.
35. Sur les formes de la tuberculose hépatique, avec Hanot. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 513, novembre.
36. De la syphilis médullaire précoce, avec Lion. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 402-526-665.

1890

37. Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 décembre, p. 739.
38. Note sur la tuberculose des volailles, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 11 octobre, p. 522. Mémoire, p. 92.

39. Note sur l'anatomie pathologique de la tuberculose du foie chez la poule et le faisan, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 octobre, p. 542.
40. Note sur la cirrhose tuberculeuse expérimentale du foie, avec Hanot. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 octobre, p. 580.
41. Sur un cas de syphilis médullaire précoce. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 11 juillet, p. 644.
42. De la cirrhose alcoolique hypertrophique, avec Hanot. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 30 mai, p. 492 et *Bull. Médical*, 25 mai, p. 481.
43. Réponse à une lettre du professeur Semmola, à propos de la cirrhose alcoolique hypertrophique. *Bull. Médical*, 2 juillet, p. 617.
44. De la curabilité et du traitement des cirrhoses alcooliques. *Gaz. Hebdomadaire*, 19 avril, p. 184.
45. Sur le sulfonal. *Gaz. Hebdomadaire*, 21 juin, p. 290.
46. Des causes et du traitement de la chlorose. *Gaz. Hebdomadaire*, 27 septembre, p. 455.
47. Note sur l'origine bulbaire du tic de la face, avec Cadiot et Roger. *Rev. de Médecine*, p. 451 et *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 10 septembre.

1891

48. Des angiocholites infectieuses ascendantes suppuratives, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 mars, p. 217.
49. Fièvre typhoïde expérimentale, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 2 mai, p. 302 et *Gaz. Médicale de Paris*, 23 mai, p. 241.
50. Pouvoir pyogène du bacille d'Eberth, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mai, p. 332.
51. Inoculation de la tuberculose aviaire au cobaye, avec Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 juillet, p. 640. Mémoire, p. 81.
52. Note sur la tuberculose du chien, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 17 janvier, p. 20.
53. Tumeurs blanches produites chez le lapin par inoculation intrapéritonéale de la tuberculose aviaire, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 31 janvier, p. 66.
54. Inoculation aux gallinacés de la tuberculose des mammifères, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 juillet, p. 640. Mémoire, p. 87.
55. Contribution à l'étude clinique et bactériologique du choléra nostras, avec Girode. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 6 février, p. 51 et *Bull. Médical*, 8 février, p. 119.
56. Sur les causes, les lésions et la nature de l'anémie pernicieuse progressive. *Gaz. Hebdomadaire*, 19 septembre, p. 449.
57. Des paralysies infectieuses expérimentales, avec Lion. *Gaz. Hebdomadaire*, 6 juin, p. 271.
58. Sur les relations de la tuberculose des mammifères avec celle des gallinacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Médical*, 26 juillet, p. 707.
59. Étude expérimentale sur le pneumothorax et sur les réflexes d'origine pleurale, avec Roger. *Rev. de Médecine*, p. 977, 10 décembre.
60. Contribution à l'étude de la tuberculose aviaire, avec Cadiot et Roger. Congrès de la tuberculose, p. 69.

1892

61. Histogenèse du Tubercule hépatique expérimental, avec Girode. Congrès de la tuberculose, p. 617.
62. Sur les paralysies produites par le bacille d'Escherich, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 13 février, p. 127.
63. Sur la cirrhose tuberculeuse du foie, avec Hanot. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 72.
64. Le benzonaphtol. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 6 mai, p. 310.
65. Anatomie comparée des valvules sigmoïdes du cœur, avec Roger. *Arch. Gén. de Médecine*, décembre, p. 667.

66. Pathologie du sang, article du *Traité de médecine* de Charcot-Bouchard-Brissaud, t. II, p. 457. Cet article contient l'étude de la séméiologie du sang et de sa pathologie : chlorose, anémie pernicieuse progressive, lymphadémie et leucémie.

1893

67. De l'action du bicarbonate de soude sur le chimisme stomacal. Mémoire. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 juillet, p. 147 et *Gaz. Médicale de Paris*, 21 octobre, p. 147.
68. Des poisons produits par le bacille intestinal d'Escherich. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 février, p. 214.
69. Action de l'acide lactique sur le chimisme stomacal, avec Dominici. Mémoire. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 décembre, p. 165.
70. Angiocholite et cholécystite typhiques expérimentales, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 23 décembre, p. 1053.
71. Cholécystite purulente provoquée par le bacille d'Eberth, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 2 décembre, p. 956.
72. Sur la pluralité des lésions de la syphilis médullaire, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 avril, p. 430 et *Gaz. Médicale de Paris*, 6 mai, p. 208.
73. Contribution à l'étude des bactéries intestinales, avec Lion. Mémoire. *Soc. de Biologie*, 18 mars, p. 55.
74. Du gaïacol synthétique, avec Maurat. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 novembre, p. 903.
75. Note sur les abcès tuberculeux expérimentaux du foie. *Mercredi Médical*, 9 août, 3e Congrès de la tuberculose. Compte rendu, p. 434.
76. Tuberculose expérimentale de la chèvre, avec Cadiot et Roger. Congrès de la tuberculose, p. 445.
77. Sur la cirrhose musculaire tuberculeuse, avec Cadiot et Roger. Congrès de la tuberculose, p. 464.

1894

78. Note sur l'action antipyrétique du gaïacol et du créosol synthétiques employés en badigeonnages. *Bull. Soc. de Biologie*, 14 avril, p. 281.
79. Action de l'acide chlorhydrique sur les microbes. *Bull. Soc. de Biologie*, 10 novembre, p. 706.
80. Angiocholite et cholécystite cholériques expérimentales, avec Dominici. Mémoire. *Soc. Biologie*, 13 janvier, p. 11.
81. De l'angiocholite et de la cholécystite colibacillaires, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 janvier, p. 38.
82. Angiocholite et cholécystite colibacillaires expérimentales, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 janvier, p. 40.
83. Recherches sur le nombre des microbes du tube digestif, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 10 février, p. 117.
84. Sur l'infection expérimentale des voies biliaires par le streptocoque, le staphylocoque doré et le pneumocoque, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 24 février, p. 175.
85. Action du régime lacté sur le microbisme du tube digestif, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 14 avril, p. 277.
86. La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne? avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 juin, p. 485.
87. Sur un cas de fièvre typhoïde compliquée de parotidite double et suivie de lithiase biliaire, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 juillet, p. 578.
88. Action du bicarbonate de soude sur le chimisme stomacal dans l'hypopepsie, avec Modiano. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 juillet, p. 607.

89. Note sur les altérations histologiques du foie chez les animaux tuberculeux, avec Cadiot. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 décembre, p. 792.
90. Les tumeurs malignes chez les animaux, avec Cadiot et Roger. *Presse Médicale*, 14 juillet, n° 28, p. 219.

1895

91. Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires, avec Claude. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre, p. 841.
92. L'antisepsie intestinale par la purgation, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre, p. 826.
93. Note sur la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juin, p. 419.
94. Du sang défibriné comme milieu de culture, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 novembre, p. 759.
95. Sur la cirrhose morveuse du foie chez le cheval, avec Cadiot. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 juillet, p. 598.
96. Inoculation de la tuberculose des mammifères aux psittacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 14 décembre, p. 812.
97. Inoculation de la tuberculose des mammifères aux gallinacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 décembre, p. 785.
98. De la colibacillose. *Semaine Médicale*, p. 1.
99. Essais de sérothérapie dans la syphilis, avec Fournier. *Semaine Médicale*, p. 181, 27 avril.
100. Cancer des voies biliaires par effraction dans le cancer primitif du foie, avec Claude. *Arch. Gén. de Médecine*, p. 513.
101. Contribution à l'étude de la cirrhose biliaire chez l'enfant, avec Fournier. *Rev. mensuelle des Maladies de l'Enfance.*
102. Colibacillose. Article du *Traité de Médecine* Brouardel-Gilbert, t. I.
    Cet article renferme les principales données relatives à la biologie et à l'action pathogène du colibacille.

1896

103. Remarques au sujet des cultures microbiennes dans le sang défibriné. *Bull. Soc. de Biologie*, 11 janvier, p. 1.
104. La culture du pneumocoque dans le sang défibriné, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 11 janvier, p. 2.
105. Du rôle des microbes dans la genèse des calculs biliaires, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 février, p. 155.
106. Le bacille de la psittacose, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 décembre, p. 1099.
107. Note préliminaire sur l'opothérapie hépatique, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 novembre, p. 934.
108. Action des extraits hépatiques sur la glycosurie occasionnée par l'injection intra-veineuse de glycose, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 décembre, p. 1081.
109. De l'action des extraits hépatiques sur la glycosurie alimentaire, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 décembre, p. 1112.
110. De l'action des extraits hépatiques sur la glycosurie toxique et la glycosurie nerveuse expérimentales, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 décembre, p. 1114.
111. Tuberculose expérimentale du foie par l'artère hépatique, avec Claude. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 mai, p. 483.

112. Cystite primitive à colibacilles, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 novembre, p. 980.
113. Cirrhose alcoolique hypertrophique pigmentaire, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 décembre, p. 1078.
114. Stéthographe bilatéral, avec Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 novembre, p. 979.
115. Unicité des tuberculoses humaine et aviaire, avec Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 février. p. 144.
116. Note sur la tuberculose des perroquets, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 janvier, p. 103.

1897

117. Inoculation de la tuberculose des gallinacés aux mammifères, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 février, p. 140.
118. Essai de stéthographie bilatérale, avec Roger. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 15 mai, p. 455.
119. Brûlure de l'œsophage par l'ammoniaque; expulsion de la muqueuse œsophagienne, avec Grenet. *Bull. Soc. anatomique*, novembre, p. 806.
120. La tuberculose des perroquets; ses rapports avec la tuberculose humaine, avec Cadiot et Roger. *Presse Médicale*, 29 janvier, n° 9, p. 49.
121. Contribution à l'étude de la psittacose, avec Fournier. Rapport. *Bull. Académie de Médecine*, 20 octobre.
122. Notice sur les travaux de Hanot, ancien vice-président de la Société. *Bull. Soc. de Biologie*, p. 1.
123. De la tétanie hépatique. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 108.
124. Du phosphate de gaiacol. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 février, p. 211.
125. De l'opothérapie hépatique dans les hémorragies, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 mai, p. 445.
126. De l'opothérapie hépatique dans le diabète sucré, avec Carnot. *Semaine Médicale*, 19 mai, n° 24, p. 189.
127. Sur la préparation des extraits hépatiques, avec Carnot et Choay. *Bull. Soc. de Biologie*, 4 décembre, p. 1028.
128. Angiocholite infectieuse oblitérante et cirrhose biliaire hypertrophique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, p. 692, 10 juillet.
129. Lithiase biliaire expérimentale, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 octobre, p. 936.
130. Photographie des calculs biliaires par les rayons X, avec Fournier et Oudin. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 mai, p. 506.
131. Fréquence de la tuberculose dans les grandes paralysies infantiles, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 mars, p. 293.
132. Du souffle chlorotique de la veine cave supérieure et des troncs brachio-céphaliques, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er mai, p. 406.
133. De la main succulente dans l'hémiplégie, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 5 juin, p. 553.
134. Cirrhose alcoolique hypertrophique diffuse, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juillet, p. 657.
135. Lymphangite pneumococcique, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 109.
136. De l'antipyrine et de son emploi en thérapeutique, avec Yvon. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juillet, p. 654.
137. Étude sur la psittacose, avec Fournier. *Presse Médicale*, 16 janvier, n° 5, p. 25, t. I.
138. Essais de stéthographie bilatérale, avec Roger. *Rev. de Médecine*, p. 1, 10 janvier.
139. Séméiologie du sang. Article du *Traité de Pathologie générale* de Bouchard, t. IV, p. 43.
    Cet article reproduit avec diverses additions une partie de celui que nous avons inséré antérieurement dans le Traité Charcot-Bouchard-Brissaud.
140. Les formes cliniques des cirrhoses du foie, avec Surmont. Rapport Congrès International, Moscou, t. III, p. 143 et *Presse Médicale*, 25 août, n° 70, p. 3, t. II.
    Ce rapport contient une description sommaire de chacun des types de cirrhose individualisés en 1897, ainsi qu'un essai de classification des cirrhoses.

141. Sur les causes essentielles de la chlorose. Rapport Congrès International, Moscou, t. III, p. 226 et *Presse Médicale*, 18 août, n° 68, p. 96, t. II.

Ce rapport reproduit les idées que nous avions déjà développées dans le Traité Charcot-Bouchard-Brissaud sur la nature de la chlorose.

1898

142. D'un moyen de faire apparaître un bruit de souffle continu dans la jugulaire externe chez les chlorotiques. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 juillet, p. 850.
143. Sur les rapports qui existent entre les quantités de glycose absorbées et éliminées, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 mars, p. 330.
144. Sur les causes influençant le rapport d'élimination du glycose, avec Carnot, *Bull. Soc. de Biologie*, 19 mars, p. 332.
145. Sur la forme splénomégalique de la cirrhose biliaire hypertrophique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 mars, p. 347.
146. De l'adénomégalie dans la cirrhose biliaire hypertrophique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 4 juin, p. 613.
147. Du bruit de rappel paradoxal, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 janvier, p. 47.
148. De la symphyse péricardo-périhépatique, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 janvier, p. 48.
149. De l'anémie séreuse, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 janvier, p. 115.
150. Sur un procédé permettant de transmettre la tuberculose des mammifères aux gallinacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 novembre, p. 1065.
151. Inoculabilité de la tuberculose des mammifères au dindon, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 décembre, p. 1112.
152. De l'influence de la colique hépatique sur la glycosurie diabétique, avec Weil. *Bull. de la Soc. Médicale des Hôpitaux*, 22 juillet, p. 633.
153. Les tubercules hépatiques chez l'homme. *Presse Médicale*, 6 avril, n° 29, p. 165, t. I.
154. Les tubercules hépatiques chez les animaux. *Presse Médicale*, 13 avril, n° 31, p. 178, t. I.
155. Les tubercules hépatiques expérimentaux. Histogenèse des tubercules. *Presse Médicale*, 30 avril, n° 37, p. 225, t. I.
156. Pathogénie de la lithiase biliaire. Historique et étude critique, avec Fournier. *Presse Médicale*, 14 mai, n° 41, p. 256, t. I.
157. Pathogénie de la lithiase biliaire. Étude bactériologique et expérimentale, avec Fournier. *Presse Médicale*, 21 mai, n° 43, p. 275, t. I.
158. Opothérapie médullaire dans la chlorose, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 2 avril, p. 406.
159. Étude d'un cas d'acromégalie à l'aide des rayons X, avec Garnier et Poupinel. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 janvier, p. 119.
160. Action du benzonaphtol sur le microbisme intestinal, avec Galbrun. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 mai, p. 502.
161. Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 octobre, p. 992.
162. Modifications du volume du foie dans la pneumonie lobaire, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 24 décembre, p. 1181.
163. L'indicanurie, symptôme d'insuffisance hépatique, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 mars, p. 346.
164. Kyste hydatique suppuré gazeux du foie, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 juin, p. 657.
165. Étude d'un cas de purpura hémorragique, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 octobre, p. 995.
166. Le cancer chez les diabétiques, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 décembre, p. 1121.
167. Le foie est composé de lobules sanguins, avec Weil. *Presse Médicale*, 20 août, n° 69, p. 97, t. II.
168. Sur trois cas de leucémie aigue, avec Weil *Bull. Soc. de Biologie*, décembre.
169. De la mort par insuffisance capsulaire dans la maladie d'Addison, avec Grenet. *Journal des Praticiens*, 14 mai, p. 133.

170. Kystes hydatiques du foie, avec Surmont. *L'Écho Médical du Nord*, 20 mars, n° 62, p. 135 et 27 mars, n° 63, p. 147.

171. Leçon sur les alcaloïdes. *Rev. de l'Antisepsie*, 25 septembre, n° 33, p. 1028.

172 Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliaire. *Archiv. Gén. de Médecine*, septembre.

173. Maladies du foie. Article du *Traité de Médecine et Thérapeutique* de Brouardel-Gilbert, t. V.

Dans cet article, écrit avec la collaboration de Surmont, Fournier, Garnier, est envisagée d'abord la sémiologie du foie ; ensuite sont étudiées les maladies des voies biliaires, des vaisseaux du foie, du péritoine périhépatique et enfin du parenchyme hépatique proprement dit.

174. De l'état actuel de l'opothérapie, avec Carnot. Rapport au Congrès de Médecine de Montpellier, avril 1898.

Ce rapport traite de la préparation des extraits, de leur pharmacologie et de leur action thérapeutique individuelle.

175. L'opothérapie. Traitement de certaines maladies par les extraits d'organes animaux, avec Carnot. Plaquette de la collection Critzmann, n° 10. Masson, éditeur.

Cette plaquette reproduit avec de nouveaux développements les chapitres contenus dans le rapport ci-dessus.

1899

176. Sur la cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 mai, p. 419.

177. Note sur l'ictère acholurique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril, p. 261.

178. Du chimisme hépatique dans la chlorose, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril, p. 262.

179. A propos du pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 avril, p. 278.

180. Note sur les pigments que contient le sérum sanguin dans l'ictère hémaphéique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 avril, p. 295.

181. Forme hépatomégalique de la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 mai, p. 403.

182. Infection thyroïdienne et goitre exophtalmique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 463.

183. Note sur un cas de cirrhose tuberculeuse partielle avec dégénérescence graisseuse et hépatite parenchymateuse, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 464.

184. La tension artérielle dans la pneumonie, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juillet, p. 655.

185. Pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux dans l'ictère hémaphéique des pneumoniques, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 juillet, p. 733.

186. De l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 octobre, p. 841.

187. Recherches sur l'état de la tension artérielle dans la cirrhose alcoolique du foie, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, p. 59.

188. De l'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 juillet, p. 729.

189. De l'indicanurie comme symptôme isolé de l'insuffisance hépatique, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 février, p. 131.

190. Sur la tension des liquides ascitiques, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 10 juin, p. 511.

191. Les leucocytes dans la chlorose, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 4 février.

192. La défense de l'organisme par la fibrine, avec Fournier. *Semaine Médicale*, p. 201, 14 juin.

193. Du diabète sucré par insuffisance chronique du foie ou par anhépatie chronique, avec Weil. *Semaine Médicale*, p. 385.

194. De l'abaissement de la pression artérielle dans les cirrhoses alcooliques du foie, avec Garnier. *Presse Médicale*, 4 février, n° 10, p. 57, t. I.

195. Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie, avec Grenet. *Arch. Générales de Médecine*, 1[er] semestre, Février.

196. Contribution à l'étude de la leucémie aigue, avec Weil. *Archives de Médecine expérimentale*, mars, p. 157.

197. Maladies du sang. Article du *Traité de Médecine*, Bouchard-Brissaud, 2[e] édition, t. III, p. 475. Cet article est la reproduction, avec de nombreuses additions, de celui que nous avions publié dans la 1[re] édition du Traité Charcot-Bouchard-Brissaud.

1900

198. Le liquide céphalo-rachidien dans la cholémie, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre, p. 877.

199. La somnolence des ictériques, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre, p. 880.

200. Du diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires, avec Castaigne et Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai, p. 464.

201. Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires, avec Castaigne et Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 mai, p. 485.

202. Sur une nouvelle classification chimique des dyspepsies, avec Chassevant. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai, p. 462.

203. Cirrhose alcoolique hypertrophique avec diabète, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai, p. 467.

204. Sur l'indicanurie physiologique et expérimentale chez l'homme sain, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 juillet, p. 685.

205. A propos du procès-verbal. La cirrhose biliaire splénomégalique ou mieux hypersplénomégalique. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 avril, p. 465.

207. De l'ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire, avec Castaigne et Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 juillet, p. 948.

208. Étude sur la cirrhose biliaire hypersplénomégalique, avec Fournier. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 mai, p. 644 et *Presse Médicale*, 30 mai, p. 199.

209. Les angiocholites anictériques, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 avril, p. 477.

210. La néphrite biliaire, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 avril, p. 490.

211. Contribution à l'étude de la famille biliaire. Des ictères acholuriques simples, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 2 novembre, p. 1052.

212. Contribution à l'étude de la famille biliaire. Diathèse biliaire et hépatisme, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 16 novembre, p. 1091.

213. Diathèse biliaire et hépatisme, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 23 novembre p. 1126.

214. A propos du terme diathèse biliaire, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 7 décembre, p. 1171.

215. De la tuberculisation secondaire des ganglions néoplasiques, avec Weil. *Archives de Médecine expérimentale*, mai, p. 257.

216. Sur l'origine urémique de l'angine de poitrine des artério-scléreux, avec Garnier. *Presse Médicale*, p. 265, t. II.

217. Le nanisme mitral, avec Rathery. *Presse Médicale*, 9 mai, n° 37, p. 225.

218. Le nanisme mitral. Sa pathogénie, avec Rathery. *Presse Médicale*, 12 mai, n° 38, p. 231.

219. Sur un cas de cirrhose biliaire splénomégalique, avec Lereboullet. *Gaz. Hebd.*, 19 avril.

220. Du foie dans les anémies, avec Garnier. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Pathologie interne*, p. 224.

221. Des divers types de tuberculose hépatique suivant la voie d'apport du bacille de Koch, avec Claude. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Pathologie générale et expérimentale*, p. 180.

222. Sur la peptone iodée, avec Galbrun. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 495.

223. Du cacodylate de fer, avec Lereboullet. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 83.

224. De l'opothérapie hépatique et de l'opodiagnostic dans le diabète sucré, avec Carnot. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 452.

225. Sur l'opothérapie gastrique, avec Chassevant. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 575.

226. Traitement de la lithiase biliaire, avec Fournier. Rapport Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 15 et *Journal des Praticiens*, p. 622.

Les principales parties de ce rapport sont résumées dans notre exposé de titres.

227. La lécithine en thérapeutique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 février, p. 145.

1901

228. Sur les urines retardées (opsiurie) dans les cirrhoses, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mars, p. 276.

229. De l'inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mars, p. 279.

230. De l'état des urines dans l'ictère acholurique, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mars, p. 281.

231. Les causes de la splénomégalie dans les cirrhoses biliaires, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 mars, p. 375.

232. Sur le degré de fréquence de la cholémie chez l'homme, avec Lereboullet et Herscher. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 juin.

233. Étude sur la cirrhose hypertrophique diffuse alcoolique et tuberculeuse, avec Castaigne. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1er février, p. 65.

234. Des hémorragies dans l'ictère acholurique simple, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 15 mars, p. 266, n° 10.

235. Contribution à l'étude de l'ictère acholurique simple, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 mai, p. 475, n° 17.

236. Des cholémies anictériques, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 mai, p. 479, n° 17.

237. Ictère acholurique simple à forme dyspeptique, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 mai, p. 482, n° 17.

238. La forme rénale de l'ictère acholurique, albuminurie intermittente, albuminurie continue, hémoglobinurie paroxystique, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 juin, n° 22, p. 662.

239. Des lésions intestinales causées par l'élimination des poisons à propos d'un cas d'intoxication par le sublimé corrosif, avec Herscher, *Bull. Soc. Anatomique*, mars, p. 268.

240. La cholémie simple familiale, avec Lereboullet. *Semaine Médicale*, 24 juillet, p. 241.

241. Volume de Thérapeutique du Congrès International de 1900, avec Chassevant, chez Masson.

242. Article Thérapeutique générale, avec Boinet. *Traité de Pathologie générale* de Bouchard (sous presse).

Cet article contient l'histoire détaillée de l'évolution de la thérapeutique avec un exposé des doctrines thérapeutiques et une étude générale des diverses méthodes thérapeutiques.

243. Formulaire de thérapeutique et pharmacologie, avec Yvon, chez Doin.

Cet ouvrage est la continuation de l'ancien formulaire de Dujardin-Beaumetz et Yvon. Nous l'avons pris en 1896 à sa 5e édition, il est aujourd'hui parvenu à sa 15e. Il est traduit en italien et en espagnol.

244. *Dictionnaire de Médecine de Littré*, nouvelle édition, chez Baillière, sous presse.

245. Les fonctions du foie, avec Carnot, chez Naud.

Ce livre, après de courts préliminaires anatomiques, contient une étude détaillée des diverses fonctions du foie et se termine par des considérations générales sur les modifications que subissent ces fonctions à l'état pathologique.

246. Syphilis médullaire, avec Lion, in *Traité de Médecine*, Brouardel-Gilbert, 9e volume sous presse.

Cet article est résumé dans notre exposé de titres.

247. *Traité de Médecine et Thérapeutique*, avec M. Brouardel, chez Baillière.

Ce traité, commencé en 1890, sera achevé en 1902. Il comporte 10 volumes dont 8 ont paru; le 9e est sous presse.

La séméiologie y figure à côté de la pathologie. La thérapeutique y trouve une plus large place que dans les ouvrages similaires.

Nous avons apporté à cet ouvrage notre contribution, comme directeur et comme collaborateur.

Comme directeur, dans la mesure du possible, notre principal souci a été de nous assurer, pour la rédaction de chaque article, du concours de l'auteur le plus qualifié en la matière par ses travaux antérieurs.

Comme collaborateur, nous avons rédigé les articles *Colibacillose* (1er volume), *Maladies du foie* (5e volume), *Syphilis médullaire* (9e volume).

248. L'anurie pneumonique, avec Caussade. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 26 juillet.

ADDENDA

249. Deltoïdite aiguë suppurée par surmenage. *Arch. Gén. de Médecine*, 1884.

250. Sur une nouvelle forme de tuberculose cutanée, avec M. Brissaud. *Bull. de la Soc. des Hôpitaux*, 1887.

251. La tension artérielle dans la pneumonie, avec Castaigne. *Journal des Praticiens*, 9 décembre 1899, p. 769.

252. Essais de transmission de la lymphadénie, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. Centr. de Médecine vétérinaire*, avril 1892.

253. Sérothérapie de la tuberculose, avec Cadiot et Roger. Pli cacheté. *Soc. Centr. de Médecine vétérinaire*, 11 avril 1895.

254. Supplément du Codex, chez Masson, 1895.

255. Epithélioma kystique du pancréas, *in* Hartmann. Congrès de Chirurgie, 1891, p. 618.

256. Cancer primitif du bassinet et de l'uretère, *in* Hartmann. *Bull. Soc. Anatomique*, 1886.

257. Le massage direct du foie, avec Lereboullet. *Gaz. Hebd.*, 26 septembre 1901.

258. Traitement opothérapique du diabète sucré, avec Lereboullet. *Gaz. Hebd.*, Octobre 1901.

46434 — Paris, Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus.